

**ÜBER DAS VERHALTEN DES ATP-SPIEGELS
IM MENSCHLICHEN VOLLBLUT BEI
FRUKTOSEINFUSIONEN VERSCHIEDENER
ZUFUHRATEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES
ENERGIESTOFFWECHSELS DES
ERYTHROZYTEN**

Hannelore Steden

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0075

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.N. ZÖLLNER

ÜBER DAS VERHALTEN DES ATP-SPIEGELS IM MENSCHLICHEN
VOLLBLUT BEI FRUKTOSEINFUSIONEN VERSCHIEDENER ZUFUHR-
RATEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ENERGIE-
STOFFWECHSELS DES ERYTHROZYTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Hannelore STEDEN
aus
Hau/Niederrhein
München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. P.U. Heuckenkamp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.9.1974

Herrn Dr. P.U. HEUCKENKAMP und Herrn Prof.

N. ZÜLLNER danke ich für die Überlassung

des Themas.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Ziel der Arbeit
2. Fructosestoffwechsel
 - 2.1. Physiologische Bedeutung
 - 2.2. Fructoseabbau
 - 2.2.1. Ort des Fructoseabbaus
 - 2.2.2. Stoffwechsellage der Fructose
 - 2.2.3. Umwandlung von Fructose in Glucose
 - 2.3. Störungen des Fructosestoffwechsels
 - 2.3.1. Die essentielle Fructosurie
 - 2.3.2. Die hereditäre Fructoseintoleranz (HFI)
 - 2.4. Fructose in der Therapie
 - 2.4.1. Schnellere Verwertung
 - 2.4.2. Proteinsparender Effekt
 - 2.4.3. Antiketogener Effekt
 - 2.4.4. Entgiftungsfunktion
 - 2.4.5. Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung von Fructose
3. Der Energiestoffwechsel des Erythrozyten
 - 3.1. ATP-Metabolismus
 - 3.1.1. ATP-Synthese
 - 3.1.2. Abbau des ATP
 - 3.1.3. Ort der ATP-Synthese
 - 3.2. Funktionen des ATP
 - 3.2.1. Aktiver Ionentransport
 - 3.2.2. Regulation der Glycolyse durch ATP
 - 3.2.3. Verformbarkeit des Erythrozyten in Abhängigkeit von ATP
 - 3.2.4. ATP und seine Beziehung zur Erythrozytenform
 - 3.2.5. ATP und Lebensfähigkeit der Erythrozyten
 - 3.2.6. ATP und O_2 -Affinität des Hämoglobin

- 4. Literaturübersicht
- 4.1. ATP-Werte ohne Fructosezufuhr
 - 4.1.1. Individuelle Schwankungen
 - 4.1.2. ATP-Werte in den verschiedenen Altersgruppen
 - 4.1.3. Geschlechtsabhängige Unterschiede der ATP-Werte
 - 4.1.4. Einfluß von Nahrungsaufnahme auf den ATP-Spiegel
 - 4.1.5. Rassistische Unterschiede der ATP-Werte
 - 4.1.6. Erbliche Abnormitäten des erythrozytären ATP Spiegels
 - 4.1.7. Der ATP-Gehalt des menschlichen Erythrozyten bei verschiedenen Erkrankungen
 - 4.1.7.1. Hyperthyreose
 - 4.1.7.2. Herzinsuffizienz
 - 4.1.7.3. Hämolytische Anämien
 - 4.1.7.4. Diabetes
 - 4.1.7.5. Malaria
 - 4.1.7.6. Urämie
- 4.2. Einfluß von Fructose auf den ATP Gehalt des Blutes und der Leber
 - 4.2.1. ATP-Gehalt des Blutes unter Fructosezufuhr
 - 4.2.2. ATP-Gehalt der Leber unter Fructosezufuhr
- 5. Methodik
 - 5.1. Versuchsanordnung
 - 5.2. Analysengang (Bestimmung des ATP im Vollblut)
 - 5.2.1. Prinzip
 - 5.3. Ausführung der Bestimmungen
 - 5.3.1. Blutabnahmen
 - 5.3.2. Enteiweißung
 - 5.3.3. Zentrifugierung
 - 5.3.4. Bestimmungsansatz
 - 5.3.5. Leerwert
 - 5.3.6. Berechnung
 - 5.3.7. Erläuterungen zur Methodik

6. Ergebnisse
 - 6.1. Klinische Beobachtungen
 - 6.2. Biochemische Veränderungen - ATP-Gehalt im Vollblut
 - 6.2.1. Zufuhrtrate= 1,5 g/kg KG/h
 - 6.2.2. Zufuhrtrate= 1,0 g/kg KG/h
 - 6.2.3. Zufuhrtrate= 0,5 g/kg KG/h
 - 6.2.4. H₂O-Bilanz
 - 6.2.5. Hb und Gesamteiweiß
7. Diskussion
 - 7.1. Vergleich der Normalwerte für ATP
 - 7.2. ATP-Werte im Blut / ATP-Werte im Erythrozyten
 - 7.3. Klinische Beobachtungen
 - 7.4. Biochemische Veränderung
 - 7.4.1. Elimination der Fructose aus der Blutbahn
 - 7.4.2. Phosphorylierung der Fructose und ATP Abfall in der Leber
 - 7.4.3. Verhalten des anorganischen Phosphats im Serum
 - 7.4.4. Fructoseinduzierte Veränderungen im ATP-Gehalt des Erythrozyten
 - 7.4.5. Verdünnungseffekt
 - 7.4.6. Mögliche Folgen des ATP-Abfalles im Erythrozyten
8. Zusammenfassung
9. Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

ADP	= Adenosindiphosphat
AMP	= Adenosinmonophosphat
ATP	= Adosintriphosphat
Ca	= Calzium
CO ₂	= Kohlendioxyd
DAP	= Dihydroxyacetonphosphat
2,3-DPG	= 2,3-Diphosphoglycerat
Fructose-1-P	= Fructose-1-Phosphat
Fructose-6-P	= Fructose-6-Phosphat
FDP	= Fructose-1,6-Diphosphat
GAP	= Glycerinaldehydphosphat
GAPDH	= Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase
GDH	= Glucosedehydrogenase
Glucose-6-P	= Glucose-6-Phosphat
Glycerat-2-P	= Glycerat-2-Phosphat
Glycerin-3-P	= Glycerin-3-Phosphat
GTP	= Guanosintriphosphat
Hb	= Hämoglobin
HFI	= hereditäre Fructoseintoleranz
Hk	= Hämatokrit
HK	= Hexokinase
IMP	= Inosinmonophosphat
ITP	= Inosintriphosphat

K	= Kalium
KG	= Körpergewicht
Mg	= Magnesium
Na	= Natrium
NADH	= Nicotinamid-adenindinukleotid
NADPH	= Nicotinamid-adenindinukleotidphosphat
O ₂	= Sauerstoff
PFK	= Phosphofructokinase
PGK	= Phosphoglyceratkinase
P _i	= anorganisches Phosphat
PRPP	= Phosphoribosylpyrophosphat
s	= Standardabweichung
TIM	= Triosephosphatisomerase
UTP	= Uridintriphosphat

1. Einleitung und Ziel der Arbeit

Fructose wird in der Infusionstherapie häufig verwendet - sowohl im Rahmen der parenteralen Ernährung als auch bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen. Es ist deshalb von klinischer Bedeutung, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob und in welcher Weise Fructoseinfusionen den Energiestoffwechsel des menschlichen Erythrozyten beeinflussen. Besonders interessiert dabei das ATP, die Schlüsselsubstanz im Energiestoffwechsel des Erythrozyten, - zumal bekannt ist, daß die Höhe des ATP-Spiegels entscheidend für die Gestalt und Lebensdauer des Erythrozyten ist (NAKAO et al. 1961, 1962) und auch eine Rolle beim Sauerstofftransport spielt (BENESCH u. BENESCH 1967). Während sich bisherige Mitteilungen über den Adeninnukleotidbestand des menschlichen Erythrozyten nach Fructosezufuhr hauptsächlich auf Stoßbelastungen beziehen, soll in der vorliegenden Arbeit die Wirkung der Fructose bei langdauernder intravenöser Anwendung auf den ATP-Gehalt des Vollblutes untersucht werden. Dies scheint angezeigt - besonders im Hinblick auf die oft über lange Zeiträume notwendige parenterale Ernährung bei bestimmten Krankheitsbildern.

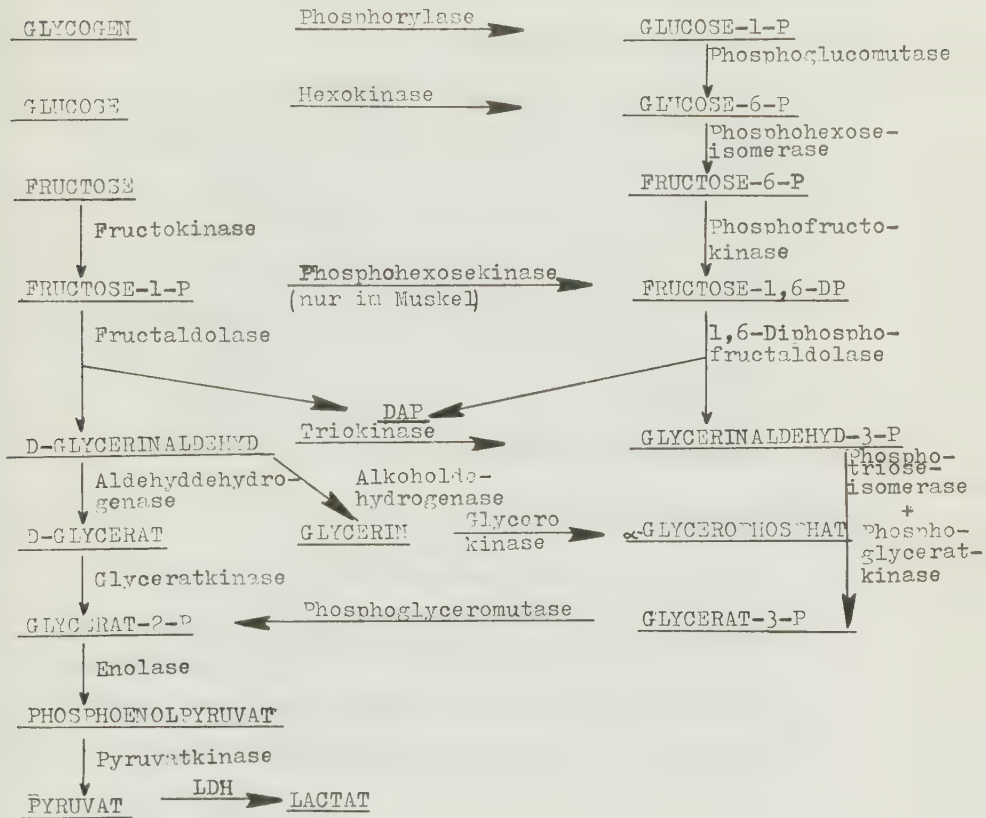
2. Fructosestoffwechsel

Fructose ist für den menschlichen Organismus von großer physiologischer und therapeutischer Bedeutung.

2.1. Physiologische Bedeutung

Fructose ist nach Glucose der zweitwichtigste Kohlenhydratbestandteil der Nahrung und wird in Form von Früchten und Rohrzucker aufgenommen. Sie ist jedoch nicht nur in pflanzlichen Bestandteilen enthalten, sondern auch in geringen Mengen im Schwangeren- und Nabelvenenblut, im fetalen Blut einiger Tierarten sowie im menschlichen und tierischen Sperma. Fructose kommt im menschlichen Organismus weder als Strukturbestandteil oder als Baustein eines Cofermentes vor - wie z.B. die Ribose - noch kann sie als Polysaccharid gespeichert werden. Sie muß also - soll sie nutzbar gemacht werden - einen Um- oder Abbau erfahren. Ein Teil wird dabei dem Körper in Form von Glucose zugänglich gemacht; dies zeigt die Zunahme des Leberglycogens und des Glucose-6-P nach Fructosebelastung. Es sind aber auch eigene, für Fructose spezifische Abbauewege bekannt, die die unterschiedlichen Effekte von Fructose und Glucose im Stoffwechsel verständlich machen.

FRUCTOSESTOFFWECHSEL UND SEINE BEZIEHUNG ZUR GLYCOLYSE



SCHEMA modifiziert nach Hübschmann und Cobet
(1964)

2.2. Fructoseabbau

2.2.1. Ort des Fructoseabbaus

Die Hauptmenge der Fructose wird in der Leber abgebaut, die über alle dafür notwendigen Enzyme verfügt und der damit eine zentrale Bedeutung im Fructosestoffwechsel zukommt. Ein gewisser Fructoseumsatz findet auch in der Darmschleimhaut und in der Niere statt. Der Fructoseabbau in der Muskulatur dagegen fällt bilanzmäßig nicht ins Gewicht, da die Muskelhexokinase eine viel größere Affinität zu Glucose als zu Fructose aufweist.

2.2.2. Stoffwechselwege der Fructose

Unter Verbrauch von ATP wird Fructose durch eine für Fructose und andere Ketosen spezifische Fructokinase, die in der Leber, im Darm und in der Niere - nicht aber im Muskel - vorkommt, zu Fructose-1-P phosphoryliert. Das dabei entstehende ADP hemmt die Reaktion (HEINZ u. LAMPRECHT 1967). Beim Gesunden läuft der Fructosestoffwechsel ausschließlich über Fructose-1-P, während bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz ca. 20% der zugeführten Fructose in Fructose-6-P umgewandelt werden (LANDAU et al. 1971). In der Muskulatur scheint eine direkte Überführung des Fructose-1-P in Fructose-1,6-DP (FDP) möglich zu sein. In den anderen Organen dagegen wird Fructose-1-P durch eine spezifische Fructaldo-

lase in die beiden Triosen DAP und Glycerinaldehyd gespalten. Während DAP, ein normaler Bestandteil des Glucosestoffwechsels, direkt in die glycolytische Kette eingeschleust wird, erscheint der nichtphosphorylierte Glycerinaldehyd weder in der Glycolyse noch an einer anderen Stelle des Intermediärstoffwechsels. Für ihn müssen daher andere Abbauege zur Verfügung stehen. Es werden 4 verschiedene Möglichkeiten diskutiert:

1. Reduktion mit Alkoholdehydrogenase und NADH zu Glycerin (WOLF u. LEUTHARD 1953)
2. Reduktion mit Alkoholdehydrogenase und NADPH zu Glycerin (MOORE 1953)
3. Oxydation mit Alkoholdehydrogenase und NADH zu Glycerinsäure (LAMPRECHT u. HEINZ 1958)
4. Phosphorylierung mit Triokinase und ATP zu Glycerinaldehyd-3-P (HERS u. KUSAKA 1956).

Ad 1. und 2.:

Glycerin wird durch die Glycerokinase unter ATP-Verbrauch zu Glycerin-3-P phosphoryliert, das ein Zwischenprodukt der Glycolyse ist und mit DAP im Gleichgewicht steht.

Ad 3.:

Die Phosphorylierung der Glycerinsäure mit ATP führt direkt zum Glycerat-2-P, dessen weiterer

Abbau dem Schema der Glycolyse folgt. Der Vorteil dieser Reaktion besteht in der Umgehung des im Glucosestoffwechsels oft limitierend wirkenden Schrittes der Substratkettenphosphorylierung auf der Stufe der Triosedehydrierung (LAMPRECHT u. HEINZ 1958).

Ad 4.:

Glycerinaldehyd-3-P kann ohne weitere Umwandlung direkt in die Glycolyse einmünden.

Nach HEINZ u. LAMPRECHT (1967) kommen die Möglichkeiten 1. und 2. unter physiologischen Bedingungen für die Leberzelle nicht in Betracht, wie sich aus Messungen der Enzymaktivitäten und der Michaelis-konstanten eindeutig ergibt. Demnach ist die Einschleusung des Glycerinaldehyds in die glycolytische Kette nur über die Triokinase oder die Aldehyddehydrogenase zusammen mit der Glyceratkinase möglich. Welcher der beiden Wege beschritten wird, hängt wahrscheinlich vom metabolischen Zustand der Zelle ab.

2.2.3. Umwandlung von Fructose in Glucose

Die Überführung von Fructose in Glucose findet in geringen Mengen schon während der Resorption aus dem Darm statt, aber auch in größerem Umfang in der Leber selbst. Glucose wird dabei nicht auf direktem Wege aus Fructose-1-P aufgebaut, sondern Fructose-1-P wird zunächst in die beiden Triosen

DAP und Glycerinaldehyd gespalten. DAP, das durch die Trioseisomerase in GAP überführt wird, kann unter Katalyse der 1,6-Diphosphofructaldolase mit GAP zu Fructose-1,6-DP (FDP) rekondensieren. Dieses kann dann den umgekehrten Weg der Glycolyse bis zur freien Glucose oder zum Glycogen durchlaufen.

2.3. Störungen des Fructosestoffwechsels

Bisher sind zwei Störungen des Fructosestoffwechsels bekannt: Die essentielle Fructosurie und die hereditäre Fructoseintoleranz.

2.3.1. Die essentielle Fructosurie

Diese harmlose Stoffwechselstörung beruht auf einem Mangel an dem Enzym Fructokinase, dementsprechend ist die Phosphorylierung der Fructose beeinträchtigt. Zugeführte Fructose bewirkt einen starken Konzentrationsanstieg der Fructose im Blut und wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Enzymmangel zieht keine weiteren Symptome nach sich, die Glucoseverwertung ist nicht gestört (LEUTHARD 1960).

2.3.2. Die hereditäre Fructoseintoleranz (HFI)

Durch einen Defekt des Enzyms Fructaldolase kommt es zur Anhäufung von Fructose-1-P in der Leber und in anderen Geweben. Fructosebelastungen führen bei dieser Stoffwechselerkrankung zu Fructosämie und Hypoglycämie. Als Ursache für diese beiden Effekte

wird der Anstau des Fructose-1-P diskutiert, der eine sekundäre Hemmung der Enzyme Fructokinase, Phosphoglucomutase und 1,6-Diphosphofructaldolase (HERS 1961, NIKKILÄ et al. 1962) sowie zweier Enzyme der Glycogenolyse, der Phosphorylase und Amylo-1,6-Glucosidase (NIVELON et al. 1967), bewirkt. Bei der HFI tritt nach Fructosezufuhr außerdem ein starker und rasch einsetzender Phosphatabfall im Serum auf (HÜBSCHMANN u. COBET 1964). Einige Autoren berichten auch über Bilirubinanstieg (HÜBSCHMANN u. COBET 1964) und Transaminasenerhöhung (LEVIN et al. 1963, PERHEENTUPA u. RAIVIO 1967) nach Fructosebelastung.

2.4. Fructose in der Therapie

Fructose nimmt besonders in Form von intravenösen Infusionen einen breiten Raum in der Therapie und der parenteralen Ernährung ein. Gegenüber der Glucose hat sie verschiedene Vorteile:

2.4.1. Schnellere Verwertung

Fructose wird in der Leber schneller verwertet als Glucose. Nach Fructosegaben kommt es somit zu einem rascheren Glycogenaufbau in den Leberzellen als nach Zufuhr von Glucose. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß die Kethexokinase, die für die Aufnahme der Fructose aus der Blutbahn bestimmend ist, in der Leber in vierfach höherer Aktivität vorkommt

als die Glucokinase (HEINZ u. LAMPRECHT 1968).

2.4.2. Proteinsparender Effekt

Die schnellere Aufnahme und Verwertung der Fructose durch die Leber hat eine im Vergleich zu Glucose stärkere Einsparung an Eiweiß zur Folge (ALBANESE et al. 1952, RENOLD u. THORN 1955). Diese Beobachtung kann jedoch von SUNZEL et al. (1958) nicht bestätigt werden.

2.4.3. Antiketogener Effekt

Auch hierüber finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Nach DARRAGH et al. (1953) ist Fructose nicht besser antiketogen wirksam als Glucose, während andere Autoren (ALBANESE et al. 1952, HERDEN 1971) einen antiketogenen Effekt der Fructose beschreiben, der auf einer raschen Lieferung von antiketogen wirkenden C_3 -Verbindungen beruhen soll.

2.4.4. Entgiftungsfunktion

Fructose fördert die Entgiftungsfunktion der Leber durch rasche Glucuronidbildung (BRÜHL 1970).

2.4.5. Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung von Fructose

a) Lebererkrankungen

Besonders die unter 1) und 2) genannten Effekte

spielen hierbei eine Rolle. Der rasche Glycogenaufbau, den die Fructose in der Leber induziert, wirkt sich bei Leberkrankheiten - wie z.B. der Hepatitis - günstig aus, denn eine glycogenreiche Leberzelle ist anscheinend gegenüber toxischen und entzündlichen Noxen widerstandsfähiger. Außerdem wird dadurch die Umwandlung von Eiweiß zu Kohlenhydraten vermindert (THOREN 1964, BRÜHL 1970). Die Fructoseverwertung ist bei der Hepatitis nicht beeinträchtigt. Fructose scheint sogar zu einer Funktionssteigerung des Organs zu führen (KUTSCHERA u. RETTENBACHER 1955). Bei hepatozellulären Schäden größeren Ausmaßes ist die Fructosetoleranz jedoch herabgesetzt (RENOLD 1955). In Abhängigkeit von der Schwere der Schädigung kommt es bei Leberzirrhose zu einer Verlangsamung und Verminderung des Fructoseabbaus (MICHEL et al. 1965).

Die Leber hat u.a. die Aufgabe, im Stoffwechsel anfallendes Lactat aus der Blutbahn zu entfernen (CRAIG u. CRANE 1971). Fructosezufuhr führt infolge des schnellen Abbaus der Fructose zu einer Kumulation von Lactat im Blut. Gleichzeitig sinken in der Leber der ATP-Spiegel sowie der Gehalt an anorganischem Phosphat ab (MÄENPÄÄ et al. 1968), so daß die Eiweißsynthese stark reduziert und das für den Lactatabbau verantwortliche Enzymsystem gestört

ist. Bei Leberversagen und der damit verbundenen Störung im Lactatmetabolismus können Fructosegaben auf diese Weise zu einer schweren Lactatazidose führen. Fructose erscheint deshalb in der Therapie des Leberversagens kontraindiziert (CRAIG u. CRANE 1971).

b) Diabetes

Fructose kann im Gegensatz zu Glucose - wegen der zum Teil voneinander verschiedenen Abbauewege bis zum DAP (s.Schema) - auch im Insulinmangel verwertet werden, wie der Anstieg von Pyruvat und Lactat im Blut von Diabetikern nach Fructosezufuhr beweist. Nach Fructosegaben ist der Pyruvatanstieg bei Diabetikern und Gesunden gleich hoch, während Glucosezufuhr bei Diabetikern einen niedrigeren und verzögerten Pyruvatanstieg bewirkt (MILLER et al. 1952, SMITH et al. 1953). Neuere Untersuchungen lassen jedoch eine gewisse Abhängigkeit der Fructoseverwertung vom Insulin vermuten. Bei schwerem unkontrollierten Diabetes steigt der Blutzucker nach Fructosezufuhr stärker und der Lactatspiegel schwächer an als beim Gesunden, wahrscheinlich infolge Störung der Pyruvatkinase (METZ et al. 1967). Auch BERGSTRÖM et al. (1968) können bei Diabetikern, mit deren Insulinbehandlung kurzfristig ausgesetzt wurde, unter Fructosezufuhr eine ausgeprägte Zunahme der Glucosekonzentration im Blut beobachten.

Fructoseinfusionen führen auch beim Gesunden zu einer signifikanten dosisabhängigen Erhöhung des Plasmainsulinspiegels (HEUCKENKAMP u. ZÖLLNER 1972).

Die diabetische Ketoazidose beeinträchtigt die Fructoseverwertung nicht (DARRAGH et al. 1953). Der Lactatanstieg, der einer Fructoseinfusion folgt und die azidotische Stoffwechsellage weiter verschlechtert, schränkt jedoch die Anwendung der Fructose in der Therapie der diabetischen Ketoazidose weitgehend ein.

c) Weitere Anwendungsmöglichkeiten für Fructose

Günstig scheint sich Fructose auch in der postoperativen Phase auszuwirken, in der die Leber meist an Glycogen verarmt ist und infolge der verstärkten Glucocorticoidausschüttung die Toleranz für Glucose - nicht aber für Fructose - herabgesetzt ist (HERDEN 1968). Auch SUNZEL (1958) berichtet über bessere Verwertung der Fructose in der frühen postoperativen Phase im Vergleich zur Glucose.

Bei Urämie findet sich eine normale Fructosetoleranz, während der Glucosestoffwechsel gestört ist. Die parenterale Ernährung des urämischen Patienten sollte deshalb vorwiegend mit Fructose durchgeführt werden (LUKE et al. 1964). In beiden Fällen - so-

wohl in der postoperativen Phase als auch bei Urämie - kann aber durch Fructose eine vorbestehende Störung im Säure-Basen-Gleichgewicht verschlimmert werden; dadurch wird die Indikation für Fructose eingeschränkt.

3. Der Energiestoffwechsel des Erythrozyten

Der reife menschliche Erythrozyt bezieht seine Energie fast ausschließlich aus der anaeroben Glycolyse (LUNDGAARD 1933) und aus der Oxydation der Glucose im Pentosephosphatzzyklus (MARKS 1961). Während bei den unreifen Vorstufen der Erythrozyten, den Erythroblasten, noch die Enzyme des Citratzyklus und der Atmungskette vorhanden sind, sowie die Glycerophosphatdehydrogenase, die für die Verknüpfung des Kohlenhydratstoffwechsels mit dem Lipidstoffwechsel wichtig ist, findet sich beim ausgereiften Erythrozyten von diesen Fermenten nur noch die Malatdehydrogenase (LÖHR u. WALLER 1959). Beim Übergang des Retikulozyten in die reife rote Blutzelle scheinen die übrigen Enzyme und damit die synthetischen Fähigkeiten der Erythrozyten verloren zu gehen. So können diese Glucose weder in Fett noch in Aminosäuren umwandeln oder Glycogenvorräte anlegen. Im reifen Erythrozyten ist die Atmung auf 1/50 des Ausgangswertes abgesunken, und Nukleinsäuren sind nur noch in Spuren nachzuweisen (RAPOPORT 1965). Gleichzeitig mit der glycolytischen Aktivität nimmt der ATP-Spiegel um mehr als die Hälfte ab.

Die Glycolyse muß 90% der Energie in Form von ATP liefern, die für die im Erythrozyten ablau-

fenden Stoffwechselvorgänge notwendig ist (RAPOPORT 1968), während 10-20% der Glucose dem oxydativen Pentose-Phosphat-Shunt folgen (MURPHY 1957). Nach anderen Autoren (JAHRMÄRKER 1967) laufen nur 7% der Glucose über den Pentose-Phosphat-Weg. Die Energieausbeute der Glycolyse beträgt pro Mol Glucose 2 Mol ATP. ATP spielt bei verschiedenen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle: Es dient als spezifisches Coenzym oder als Vorläufer von Coenzymen bei vielen Stoffwechselreaktionen und ist Vermittler bei der Energieübertragung (LONDON 1961). ATP ist die Schlüsselsubstanz im Energiestoffwechsel des Erythrozyten.

3.1. ATP-Metabolismus

Die endständigen energiereichen Phosphatgruppen des ATP unterliegen im Erythrozyten einem raschen Umsatz (RAPOPORT 1968). Vermutlich ist auch der Adeninanteil des ATP metabolisch instabil und wird ständig erneuert (LOWY et al. 1958, 1960).

3.1.1. ATP Synthese

Im menschlichen Erythrozyten findet keine de-novo-Synthese von ATP aus den kleinen Molekülen Glycin, Format, Asparaginsäure, Glutamin und CO_2 statt (BISHOP 1960, MARKS 1961). Das rote Blutkörperchen

ist aber in der Lage, vorgeformte Purine für die Synthese von ATP zu verwerten. Dies geschieht im sog. "salvage pathway" (LONDON 1961): Aus Ribose-5-P entsteht durch eine Kinase Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP). Dieses reagiert mit Adenin zu AMP. AMP wird mittels einer Adenylatkinase in ADP übergeführt. Aus ADP kann der Erythrozyt dann an zwei Stellen der Glycolyse ATP gewinnen: Das erste Molekül entsteht in der Substratkettenphosphorylierung, einer durch Phosphoglyceratkinase katalysierten Reaktion. Diese ATP Gewinnung, die den Hauptweg der Glycolyse darstellt, kann im sog. Phosphoglyceratzyklus, der nur im Erythrozyten vorkommt, umgangen werden. Dabei entsteht aus 1,3-DPG nicht Glycerat-3-P und ATP, sondern 2,3-DPG, dessen Bildung in energetischer Hinsicht keinen Vorteil bietet. Das 2,3-DPG kann aber als Energie- und Phosphatreserve des Erythrozyten aufgefaßt werden, der ja über keine Glycogenvorräte verfügt. Bei Bedarf kann aus diesem Energiepool in der Pyruvatkinasereaktion zusätzlich ATP gebildet werden (JAHRMÄRKER 1963, RAPOPORT 1965). Welcher der beiden möglichen Wege eingeschlagen wird, bestimmt die ADP-Konzentration im Erythrozyten, die im wesentlichen von den ATP verbrauchenden Reaktionen abhängt: Bei hohem ADP-Spiegel läuft vorwiegend die Glyceratphosphatkinasereaktion ab, bei niedrigem

ADP-Spiegel wird vor allem 2,3-DPG gebildet (SCHROETER u. HEYDEN 1964). Auch der Oxygenierungszustand des Hb spielt eine Rolle bei der Regulierung des 2,3-DPG Spiegels: Desoxy-Hb fördert die 2,3-DPG Synthese (BENESCH u. BENESCH 1969). Die 2,3-DPG Konzentration beträgt das 6-8fache des ATP Gehaltes im menschlichen Erythrozyten (JAHRMÄRKER 1967).

Das zweite Molekül ATP, das in der Glycolyse aus ADP gebildet wird, entsteht in der Pyruvatkinasereaktion.

Eine Umkehr der Kalium/Natrium-Pumpe, die mit der Kalium/Natrium-aktivierten ATPase identisch ist, kann unter bestimmten experimentellen Bedingungen ebenfalls zu einer ATP-Synthese in der Erythrozytenmembran führen (LEW u. GLYNN 1970). Wahrscheinlich kommt dieser Möglichkeit in vivo aber keine Bedeutung zu.

3.1.2. Abbau des ATP

ATP wird durch eine Apyrase (so bezeichnet von RAPOPORT 1965) in AMP und Pyrophosphat gespalten. In einer zweiten Reaktion wird AMP unter Katalyse einer Phosphatase in Adenosin und anorganisches Phosphat zerlegt. Aus Adenosin entsteht dann in der Adenosin-Desaminase- und der Nukleosid-Phosphorylasereaktion Ribose-1-P. Dieses wird nach Überführung in Ribose-5-P zu Triosephosphat abgebaut und kann

schließlich in die Glycolyse eingeschleust und dort verwertet werden (RAPOPORT 1965).

3.1.3. Ort der ATP-Synthese

Die ATP-Synthese ist in der Erythrozytenmembran lokalisiert (LICHTMAN et al. 1969). Auch SCHRIER (1967) findet eine ATP-Synthese im Erythrozyten, die innerhalb oder auf der Membran stattzufinden scheint. Die ATP-Synthese wird durch die membran-gebundenen Enzyme Glyceraldehyddehydrogenase und Phosphoglyceratkinase katalysiert. Diese Enzyme sind so angeordnet, daß zwischen ihnen ein Transport von intrazellulären Substraten der Glycolyse stattfinden kann. Sie verwerten diese Substrate wie auch intra- und extrazelluläres Phosphat für die Synthese von ATP. Das auf diese Weise synthetisierte ATP bleibt vermutlich auf der Membran, wo es eine Rolle bei der Erhaltung der Erythrozytenform und als Substrat der ATPase im Kationenaustausch spielen könnte. Schon GOURLEY (1952) findet eine ATP-Synthese, die wahrscheinlich an der inneren Oberfläche der Erythrozytenmembran stattfindet, während er an der äußeren Zellmembran nur ATP hydrolysierende Enzyme nachweisen kann. RAPOPORT (1968) zieht die Existenz zweier metabolischer Kompartimente des ATP in Erwägung: Das eine steht zum Membrantransport in enger Beziehung,

das andere zur Glycolyse und befindet sich in der löslichen Phase. IMARISIO u. JAMISON (1967) dagegen nehmen an, daß das gesamte Enzymsystem der Glycolyse in der biologisch aktiven Zellmembran des roten Blutkörperchen lokalisiert ist.

3.2. Funktionen des ATP

3.2.1. Aktiver Ionentransport

ATP ist direkt - auch ohne Glycolyse - an der Aufrechterhaltung des Kationengradienten im Erythrozyten beteiligt (STRAUB zit.n.RAPOPORT 1965).

K-Einstrom und der Na-Ausstrom der roten Blutzelle sind von einem Energie verbrauchenden Carriermechanismus abhängig, der ATP benötigt. Dieser aktive Kationentransport verbraucht 75% der Energie, die bei der Hydrolyse von ATP freigesetzt wird (WHITTAM 1958). Nach DUNHAM u. GUNN (1972) dient ATP als Substrat der K/Na aktivierten ATPase, die mit der K/Na-Pumpe identisch ist. Das ATP nimmt dabei eine Vermittlerstellung zwischen Glycolyse (= Energielieferung) und aktivem Transport (= Energieverbrauch) ein. Bindeglied zwischen den beiden Vorgängen ist die Phosphoglyceratkinasereaktion. Auf diese Weise ist die K/Na-Pumpe an der Regulation des glycolytischen Durchsatzes beteiligt. Wahrscheinlich ist für den aktiven Transport ein Drittel der in der Glycolyse gewonnenen Energie erforderlich (BERN-

STEIN 1953). Auch JAHRMÄRKER (1967) nimmt den Energiebedarf für die Aufrechterhaltung der erythrozytären Kationengradienten mit 7-12% der glycolytischen Energieausbeute an, wobei ATP den einzigen direkt verwertbaren Energieträger darstellt. Für jede energiereiche Phosphatgruppe des ATP, die durch ATPase-Aktivität an der inneren Seite der Zellmembran abgespalten wird, wird der aktive Transport von 3 Na- und 2 K-Ionen ermöglicht (PASSOW 1964). Neben der K/Na-Pumpe scheint es noch einen von ihr unabhängigen Carriermechanismus für Ca-Ionen zu geben, der seine Energie ebenfalls aus der Spaltung des ATP bezieht. Der menschliche Erythrozyt ist dadurch in der Lage, niedrige intrazelluläre Ca-Ionenkonzentrationen aufrecht zu halten (SCHATZMANN 1966).

3.2.2. Regulation der Glycolyse durch ATP

ATP spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Reaktionen der Glycolyse:

a) Hexokinasereaktion

Die HK-Reaktion ist der begrenzende Schritt der Glycolyse und bestimmt die Größe des glycolytischen Durchsatzes. Nach Übertritt der Glucose vom Plasma in die rote Blutzelle, wobei nach Le FEVRE et al. (1951) und nach WILBRANDT u. WALTHER (1956) ein

aktiver Transportmechanismus angenommen wird, wird Glucose in dieser Reaktion in Glucose-6-P umgewandelt. Entscheidend dabei ist das ATP: Eine hohe ATP-Konzentration stimuliert die Reaktion und ist Bedingung für das Ablaufen der darauffolgenden Schritte, die zu einer Nettosynthese von ATP führen. Vermutlich ist das eigentliche Substrat der Reaktion ein ATP-Mg-Komplex, der mit dem Reaktionsprodukt Glucose-6-P, einem Hemmstoff der HK-Reaktion, konkurriert (RAPOPORT 1968).

b) Phosphofructokinaserreaktion

ATP ist sowohl Substrat als auch ein starker allosterischer Inhibitor der PFK-Reaktion, wobei es in Konkurrenz zu Fructose-6-P tritt.

c) Phosphoglyceratkinaserreaktion

ATP wirkt hemmend, ADP dagegen stimulierend auf diesen Schritt der Glycolyse.

d) Pyruvatkinaserreaktion

Auch auf diese Reaktion übt ATP kompetitiv zum Phosphoenolpyruvat eine Hemmwirkung aus (RAPOPORT 1968).

3.2.3. Verformbarkeit des Erythrozyten in Abhängigkeit von ATP

Eine Abnahme des ATP-Spiegels im Erythrozyten ist mit Veränderungen seiner Verformbarkeit verbunden

(WEED et al. 1969). Nimmt bei in Serum inkubierten Erythrozyten der ATP-Gehalt auf 70% des Ausgangswertes ab, so fällt als Erstes eine mikroskopisch sichtbare Rigiditätszunahme auf, die eine Erhöhung der Blutviskosität zur Folge hat. Bei weiterem Sinken des ATP-Spiegels auf weniger als 15% des ursprünglichen Wertes, kommt es zu einer starken Zunahme des erythrozytären Ca-Gehaltes, und die roten Blutkörperchen lassen sich nicht mehr filtrieren. Die Eigenschaften der Erythrozytenmembran werden nach WEED (1969) vermutlich durch ein ATP-Ca-abhängiges Sol-Gel-System bestimmt, das sich am Übergang von der äußeren Zellmembran zur löslichen Phase des Zellinneren befinden soll. Der Verlust der Membranverformbarkeit beruht wahrscheinlich auf einer Störung im Gleichgewicht dieses Systems. Die Kontraktion von roten Blutzellschatten ist an das Vorhandensein von ATP und Calcium im Inneren des Erythrozytenschatten gebunden. Ein Actomyosin-ähnliches System scheint an diesem Vorgang beteiligt zu sein (WINS u. SCHOFFENIELS 1966). Eng verknüpft mit den Änderungen der Membraneigenschaften ist die Erythrozytengestalt. Die beschriebene verminderte Verformbarkeit von Erythrozyten im ATP-Mangelzustand tritt jedoch vor den Formveränderungen auf und ist wohl der empfindlichste Indikator für die ATP-Verarmung der roten Blutzelle.

3.2.4. ATP und seine Beziehung zur Erythrozytenform

Die bikonkave Scheibchenform des menschlichen Erythrozyten ist im Vergleich zu den roten Blutzellen anderer Spezies, die zumeist Sphärozytenform haben, ungewöhnlich. Die Glycolyse im Erythrozyten des Menschen scheint u.a. die Aufgabe zu haben, Energie für die Aufrechterhaltung dieser bikonkaven Form bereitzustellen. Die Membran könnte kontraktile Eigenschaften besitzen, die ATP abhängig sind (PRANKERD u. ALTMAN 1954). Zwischen dem ATP-Gehalt des Erythrozyten und seiner Form besteht eine Korrelation (NAKAO et al. 1960, 1961). Nach 4stündiger Inkubation in Natriumfluoridlösung verlieren Erythrozyten ihre bikonkave Scheibchenform und gehen in eine Stechapfelform über. Nach 6 Std. Inkubation haben fast alle Zellen die Form einer glatten Kugel angenommen. Gleichzeitige Messungen von ATP und ADP zeigen, daß der Nukleotidgehalt während der Inkubation abnimmt. Wenn der ATP-Spiegel mehr als 50% des Ausgangswertes beträgt, ist die Aufrechterhaltung der bikonkaven Form noch gewährleistet. Sinkt er aber auf 10% des ursprünglichen ATP-Spiegels ab, so tritt die Umwandlung in die Kugelform ein. Bei einem ATP-Gehalt, der zwischen diesen beiden Werten liegt, haben die Erythrozyten die Form eines Stechapfels. Zwischen dem ADP

Spiegel und der Erythrozytenform besteht dagegen keine Korrelation (NAKAO et al. 1961). Bei der ATP abhängigen Erythrozytentransformation werden wahrscheinlich an den Spitzen des Stechapfels Membranlipide abgestoßen, so daß dieser in eine glatte Kugel mit verminderter Oberfläche und verringertem kritischen hämolytischen Volumen übergeht (WEED et al. 1969). Die beschriebenen morphologischen Veränderungen der Erythrozyten sind reversibel. Durch Inkubation der Sphärozyten mit Glucose, Inosin und Adeninsulfat wird der ATP-Gehalt wieder hergestellt, und die inkubierten Zellen gewinnen ihre ursprüngliche Form wieder (NAKAO et al. 1960). Für die Veränderungen der Erythrozytenform ist nicht der ATP-Umsatz, sondern der ATP-Spiegel bestimmend, denn Temperaturänderungen allein lassen die Gestalt des roten Blutkörperchen unbeeinflußt (NAKAO et al. 1961).

3.2.5. ATP und Lebensfähigkeit der Erythrozyten

Der ATP-Gehalt von konservierten Erythrozyten und ihre Destruktion in vivo nach Retransfusion stehen in direkter Beziehung zueinander. Durch Zusatz von Adenin oder Inosin zu dem ACD-Blut während der Lagerung steigt der ATP-Spiegel der Erythrozyten, und dadurch wird ihre Lebensfähigkeit nach Transfusion verbessert. Der Organismus unterscheidet

vermutlich nicht mehr lebensfähige rote Blutzellen von vitalen durch ihren ATP-Gehalt, und nicht, wie bisher angenommen, durch ihre vermehrte mechanische Fragilität. ATP scheint an der Erythrozytenoberfläche Veränderungen hervorzurufen, die aber noch nicht näher bekannt sind (NAKAO et al. 1962). Erythrozyten von Blutspendern mit einem genetisch bedingten abnorm hohen ATP-Gehalt, der das doppelte der Norm beträgt, haben eine signifikant höhere Überlebensrate nach Retransfusion gegenüber solchen mit normalem ATP-Ausgangswert (BREWER u. POWELL 1966). Nach 6wöchiger Konservierung unter Blutbankbedingungen überleben von den roten Blutzellen mit erhöhtem ATP-Spiegel 24 Stunden nach der Retransfusion noch 74%, während von den Erythrozyten mit normalem ATP-Gehalt nur noch 28-29% lebensfähig sind.

3.2.6. ATP und O₂-Affinität des Hämoglobin

ATP und 2,3-DPG bilden mit Desoxy-Hb einen Komplex, der in der Elektrophorese nachzuweisen ist. Durch diese Komplexbildung wird die Affinität des Hb zu O₂ erniedrigt und die Dissoziation des Hb-O₂-Komplexes gefördert (CHANUTIN u. CURNISH 1967). Dem ATP kommt dabei eine geringere Bedeutung zu als dem 2,3-DPG; zum einen, weil es in 3-4 (BENESCH u. BENESCH 1969) bzw. 6-8 (JAHRMÄRKER 1967) mal

niedrigerer Konzentration vorliegt als 2,3-DPG, zum anderen, weil unter physiologischen Bedingungen die Bindung des ATP an Desoxy-Hb schwächer ist als die von 2,3-DPG. Außerdem steht wegen der hohen Affinität des ATP zu Magnesium relativ wenig freies ATP für die Interaktion mit Desoxy-Hb zur Verfügung (BUNN 1971). Da sich die gleichzeitige Bindung von O_2 und ATP bzw. 2,3-DPG gegenseitig ausschließen, verdrängen ATP bzw. 2,3-DPG das O_2 aus dem Hb- O_2 -Komplex (BENESCH u. BENESCH 1969). Die Sauerstoffabgabe an die Gewebe wird also metabolisch reguliert und in Gegenwart hoher Konzentrationen an ATP bzw. 2,3-DPG erleichtert, was einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts gleichkommt.

Beim Kind, das im Vergleich zum Erwachsenen einen um 18% höheren ATP und einen um 6% höheren 2,3-DPG Spiegel hat, wird auch eine entsprechend geringere Affinität des Hb zu O_2 gefunden, die als Kompensationsmechanismus für die "physiologische Anämie" des Kindes aufgefaßt werden kann (CARD u. BRAIN 1973). Bei der Regulation der Sauerstoffaffinität des Hb scheint das ATP beim Kind eine größere Rolle zu spielen als beim Erwachsenen (BUNN 1973), denn die Konzentration an nicht Mg-gebundenem freien ATP im Erythrozyten ist beim Kind vergleichsweise höher (CARD u. BRAIN 1973). LICHTMAN et al. (1971)

und TRAVIS u.Mitarb. (1971) berichten über Patienten, bei denen eine durch parenterale Ernährung mit hypertonen Glucose- und Aminosäurelösungen erzeugte Hypophosphatämie zu einem Mangel an ATP und 2,3-DPG im Erythrozyten führte. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins stieg dadurch deutlich an, ersichtlich an einer nach links verlagerten O_2 -Bindungskurve. Diese Veränderungen können, zumal bei anämischen Patienten mit verringerter Anzahl von O_2 -Trägern, deletäre Folgen für den O_2 -Transport und damit für das Überleben der Zelle haben. Die Erscheinungen, die LOTZ et al. (1968) bei hypophosphatämischen Patienten als "phosphorus depletion syndrome" - mit Muskelschwäche, Anorexie, Benommenheit und neuromuskulären Störungen - beschreiben, sind vermutlich auf eine solche Linksverschiebung der O_2 -Bindungskurve zurückzuführen, die gleichbedeutend ist mit einer insuffizienten O_2 -Abgabe an die Gewebe. Diese Erkenntnisse könnte man eventuell therapeutisch anwenden, indem man durch Phosphatinfusionen den intraerythrozytären Gehalt an organischen Phosphatbestandteilen anhebt, um so die O_2 -Abgabe an kritisch hypoxische Gewebe über kurze Zeit zu gewährleisten (LICHTMAN et al. 1971).

4. Literaturübersicht

4.1. ATP-Werte ohne Fructosezufuhr

Über die intra- und interindividuellen Schwankungen des ATP-Spiegels im menschlichen Erythrozyten in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Rasse sowie über seine Beeinflußbarkeit durch Nahrungsaufnahme, erbliche Abnormitäten und gewisse Erkrankungen, gibt es in der Literatur verschiedene Angaben.

4.1.1. Individuelle Schwankungen

Bei einem gegebenen Individuum bleibt der ATP-Gehalt der roten Blutzellen - auch über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Monaten (DENNEMANN 1961) bis Jahren (BREWER u. POWELL 1965) - relativ konstant. Zwischen verschiedenen Individuen kann der ATP-Spiegel aber beträchtlich variieren (BREWER u. POWELL 1965). WHITTAM (1958) findet ebenfalls die ATP-Werte von Individuum zu Individuum verschieden, im Gegensatz zu BREWER jedoch auch unterschiedliche Werte beim selben Individuum unabhängig von der Bestimmungsmethode zu verschiedenen Zeitpunkten. Das Verhältnis der Phosphatbestandteile ATP, ADP und 2,3-DPG zueinander scheint dagegen immer konstant zu bleiben: Der ATP-Gehalt des menschlichen Erythrozyten beträgt das 2-3fache des ADP-Gehaltes und die 2,3-DPG Konzentration das 4fache der Summe der Konzentrationen an ATP und ADP (WHITTAM 1958).

4.1.2. ATP-Werte in den verschiedenen Altersgruppen

Der erythrozytäre ATP-Gehalt ist bei Kindern und Erwachsenen verschieden. Kinder haben einen um 31% höheren ATP-Spiegel und einen um 32% niedrigeren 2,3-DPG Spiegel als Erwachsene. Der erhöhte ATP-Gehalt geht anscheinend auf Kosten der 2,3-DPG Konzentration. Außerdem ist der Serumphosphatspiegel des Kindes im Vergleich zum Erwachsenen mit 30% um etwa den gleichen Betrag wie der ATP-Gehalt erhöht (ROHDEWALD u. WEBER 1958). Neuere Untersuchungen ergeben jedoch ein anderes Verteilungsmuster der organischen Phosphatbestandteile im Erythrozyten des Kindes im Vergleich zum Erwachsenen. Demnach haben kindliche Erythrozyten einen um 18% höheren ATP- und einen um 6% höheren 2,3-DPG Gehalt. Der Serumspiegel des anorganischen Phosphats ist um mehr als 50% gegenüber dem Normalwert des Erwachsenen erhöht (CARD u. BRAIN 1973).

Altersunterschiede im ATP-Gehalt des Erythrozyten kann SCHEIBE (1962) nur für das weibliche Geschlecht bestätigen. Er stellt bei Mädchen einen um 17,5% höheren ATP und einen um 28% höheren ADP-Spiegel fest als beim Erwachsenen. Im geschlechtsreifen Alter der Frau kommt es zu einem signifikanten Abfall von ATP und ADP im Blut. Jenseits der Menopause steigen diese Adeninnukleotide wieder leicht

an. Beim männlichen Geschlecht dagegen sind keine Unterschiede im ATP-Gehalt des Blutes in den verschiedenen Altersgruppen zu sehen.

GROSS u. SCHROEDER (1963) finden bei reifen und unreifen Neugeborenen den erythrozytären ATP-Gehalt signifikant gegenüber Erwachsenen erhöht. Unreife Neugeborene haben wiederum einen signifikant höheren ATP-Spiegel als reife. Auffallend dabei ist der beim unreifen Neugeborenen prozentual niedrigere Anteil des ADP im Vergleich zum reifen Neugeborenen und Erwachsenen. Dies könnte entweder durch eine gesteigerte ATP-Syntheserate oder durch einen relativen Block in der ATP-Verwertung bedingt sein.

4.1.3. Geschlechtsabhängige Unterschiede der ATP-Werte

Die ATP-Werte im Vollblut liegen bei Männern stets höher als bei Frauen, sind aber ungefähr gleich, wenn sie auf die Erythrozytenzahl berechnet werden (VOGEL 1958). Bezogen auf einen Hk von 42% bei der Frau und 47% beim Mann ist der ATP-Gehalt im Vollblut in der mittleren Altersgruppe (16-47 Jahre) beim männlichen Geschlecht höher (SCHEIBE 1962). Die ATP-Konzentration bei Kindern und älteren Probanden zeigt dagegen keinen sicheren geschlechtsabhängigen Unterschied. STEYN-PARVE (1953) und DENNEMANN (1961) können keinerlei Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der ATP-Konzentration im Vollblut

finden. Auch bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren können keine signifikanten geschlechtsbezogenen Differenzen im ATP-Gehalt der Erythrozyten gemessen werden (CARD u. BRAIN 1973).

4.1.4. Einfluß von Nahrungsaufnahme auf den ATP-Spiegel

Der Adeninnukleotidbestand des menschlichen Erythrozyten wird durch Nahrungsaufnahme oder Fasten des Probanden nicht beeinflusst (GROSS u. SCHROEDER 1963). Der ATP/ADP Quotient zeigt unter Zuckerzufuhr in Abhängigkeit von vorheriger Nahrungskarenz oder Nahrungsaufnahme unterschiedliches Verhalten; die ATP-Werte werden dagegen nicht verändert (SCHEIBE 1962).

4.1.5. Rassische Unterschiede der ATP-Werte

Unterschiede im ATP-Gehalt des Erythrozyten können auch abhängig von der Rassezugehörigkeit sein. So weisen z.B. amerikanische Neger einen signifikant niedrigeren mittleren ATP-Spiegel auf als Kaukasier (BREWER u. POWELL 1965).

4.1.6. Erbliche Abnormitäten des erythrozytären ATP-Spiegels

BREWER u. POWELL (1964) berichten über einen amerikanischen Neger, dessen erythrozytärer ATP-Spiegel 50% über dem Normalwert liegt. Es handelt sich dabei um eine Abnormität, die einem autosomal dominanten

Erbgang unterliegt und keinen Krankheitswert besitzt. Möglicherweise ist damit die erbliche Variante identisch, über die ZÜRCHER et al. (1965) eine Mitteilung machen: Neben einem auf das Doppelte der Norm angehobenen ATP-Spiegel fällt im Erythrozyten ein signifikant erhöhtes Hämoglobin auf. Als vermutliche Ursache für das abnorm hohe ATP kann eine gesteigerte Aktivität der Pyruvatkinase in den roten Blutzellen nachgewiesen werden.

Während die von BREWER u. Mitarb. (1964) und ZÜRCHER u. Mitarb. (1965) beschriebenen Varianten klinisch nicht relevant sind, findet sich bei der von SYLLM-RAPOPORT et al. (1965) geschilderten Abnormität des Erythrozyten-ATP bei zwei Säuglingen zusätzlich eine spezielle klinische Symptomatik mit Entwicklungsrückstand, Muskelhypotonie und Hyperlipämie. Als Ursache für das 40-60% über der Norm liegende ATP wird ein 2,3-DPGase Mangel im roten Blutkörperchen diskutiert.

4.1.7. Der ATP-Gehalt des menschlichen Erythrozyten bei verschiedenen Erkrankungen

4.1.7.1. Hyperthyreose

Bei der Hyperthyreose ist der ATP-Gehalt und der Gehalt an Gesamtadenylsäuren im Erythrozyten stark vermindert, während der ADP-Gehalt deutlich gesteigert ist. Dies führt zu einem Abfall des ATP/ADP-

Quotienten auf fast die Hälfte des Normalwertes. Es scheint, daß bei der Hyperthyreose weniger ADP zu ATP phosphoryliert wird (VOGEL 1958).

4.1.7.2. Herzinsuffizienz

Bei herzinsuffizienten Patienten mit starker Dyspnoe kommt es zu einem signifikanten Abfall der ATP-Konzentration im Erythrozyten. Kurz vor dem Tode zeigen solche Patienten jedoch eine Erhöhung des ATP-Wertes und des ATP/ADP-Quotienten (VOGEL 1958).

4.1.7.3. Hämolytische Anämien

In den Erythrozyten von Patienten mit Thalassämie ist der ATP-Spiegel signifikant erniedrigt (ZÜRCHER et al. 1965, CORSINI et al. 1965). Eine Form der hereditären nichtsphärozytären hämolytischen Anämie kann mit einem abnorm hohen ATP-Spiegel einhergehen (BUSCH et al. 1970). Der hohe ATP-Gehalt ist wahrscheinlich durch eine Störung in der ATP-Utilisation bedingt. Zusätzlich muß eine Störung in der de-novo-Synthese der Adeninnukleotide angenommen werden, da diese in ihrer Gesamtheit erhöht sind.

4.1.7.4. Diabetes

Der Gehalt der Erythrozyten an ATP und den gesamten freien Adeninnukleotiden ist bei Diabetikern erniedrigt (MANDEL et al. 1961).

4.1.7.5. Malaria

Der ATP-Gehalt der Erythrozyten und der Verlauf der Malaria sind miteinander korreliert. Bei amerikanischen Negern mit niedrigem erythrozytären ATP-Spiegel entwickelt sich eine Parasitämie nach Infektion mit *Plasmodium falciparum* signifikant langsamer als bei Vergleichspersonen mit höherem ATP-Gehalt der roten Blutzellen d.h. je höher das Erythrozyten-ATP ist, desto schneller vermehren sich die Parasiten im Blut. Da nach NAKAO et al. (1962) die Lebensdauer des Erythrozyten von der Höhe seines Gehaltes an ATP abhängig ist, stirbt er bei niedrigem ATP-Spiegel wahrscheinlich ab, noch bevor die asexuelle Form des Parasiten Zeit hat, ihre Reifung im Erythrozyten zu beenden. Während dieser langsamen Anstiegsrate der Parasitenzahl kann der befallene Organismus seine Immunabwehr voll ausbilden. Die Konsequenz, die sich für die Therapie der Malaria daraus ziehen ließe, wäre eine medikamentöse Blockade bzw. Verminderung der ATP-Synthese im Erythrozyten (BREWER u. POWELL 1965).

4.1.7.6. Urämie

Erythrozyten von urämischen Patienten weisen einen erhöhten ATP-Spiegel auf (HURT u. CHANUTIN 1964, JAHRMÄRKER 1964, LICHTMAN et al. 1964, 1970).

JAHRMÄRKER findet einen erhöhten ATP-Gehalt jedoch nur bei den Urämikern, bei denen ein normaler pH im Blut gemessen werden kann. Liegt dagegen eine Azidose vor, so wird das ATP normal bis erniedrigt gefunden - wahrscheinlich bedingt durch eine Hemmung der Hexokinase durch die Azidose. Durch die Phosphatretention infolge der Niereninsuffizienz kommt es zur Hyperphosphatämie und damit zum passiven Einstrom von Phosphationen in die rote Blutzelle. Nach JAHRMÄRKER (1964, 1968) aktivieren die Phosphationen die Glycolyse im Erythrozyten und bewirken so einen Anstieg der ATP-Konzentration.

Der erhöhte ATP-Spiegel im Erythrozyten verlagert die Sauerstoffbindungskurve nach rechts (CHANUTIN et CURNISH 1967, BENESCH u. BENESCH 1969). Dadurch wird die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erleichtert. Dieser Mechanismus könnte die bei der Urämie stets verringerte Anzahl von Sauerstoffträgern teilweise kompensieren und trotz der Anämie eine ausreichende O₂-Versorgung der Peripherie gewährleisten (LICHTMAN u. MILLER 1970).

4.2. Einfluß von Fructose auf den ATP-Gehalt des Blutes und der Leber

Einfluß von intravenösen Fructosegaben auf den Adenosinphosphatgehalt des Blutes und verschiedener

Organe, besonders der Leber, war schon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

4.2.1. ATP-Gehalt des Blutes unter Fructosezufuhr

HOCKERTS u. LAMPRECHT (1957) finden nach intravenös verabfolgter Fructose einen Anstieg von ATP, ADP und AMP im arteriellen Blut des Hundes sowie eine arteriovenöse Differenz für diese Stoffe. Die Autoren nehmen an, daß die Leber nach Fructosebelastung vermehrt energiereiche Phosphate an das Blut abgibt. Das erhöhte Angebot an "Energiedonatoren" im arteriellen Blut soll zu einer vermehrten Extraktion durch den Herzmuskel führen. Diese Ergebnisse werden aber von den Autoren aufgrund der Befunde von MICHEL et al. (1965) für unrichtig erklärt und auf die Benutzung von eventuell chemisch nicht ganz reinen Enzympräparaten zurückgeführt. Beim Menschen zeigen sich nach rascher Injektion von 10 g Fructose in 40%iger Lösung über einen Leber-venenkatheter keine signifikanten Änderungen im Gehalt des Leber-venenblut an ATP, ADP und AMP oder der Summe der Adeninnukleotide. Diese Untersuchungen wurden bei Lebergesunden und Leberzirrhose durchgeföhrt. Die Ergebnisse sind hinsichtlich des Nukleotidgehaltes in beiden Fällen identisch (MICHEL et al. 1965). Diese Resultate decken sich mit denen von THORN u. Mitarb. (1961),

die nach Injektion von 200, 400 und 800 mg (= 0,3 g/kgKG) Fructose in 40%iger Lösung beim Kaninchen keine Konzentrationsänderungen der Adenosinphosphate im Vollblut feststellen können. Die Injektion erfolgt innerhalb von 10 sec über einen Katheter in die V. cava inferior. Die Blutproben stammen aus dem Abflußgebiet der Leber, der Niere und des Darmes und aus der Körperperipherie. Im ATP- und ADP-Gehalt des Lebergewebes hingegen können nach Fructosebelastung erhebliche Veränderungen gefunden werden: Der ATP-Spiegel sinkt, während der ADP-Spiegel eher steigt. Diese Veränderungen werden von THORN u. Mitarb. aber auf die Gewebstechnik zurückgeführt: Verzögerungen von nur wenigen Sekunden bei der Entnahme können schon beträchtliche Unterschiede im ATP-Gehalt der Leber hervorrufen. Nach oraler Glucose- und Fructosebelastung mit 100 g Glucose bzw. 50 g Fructose (= 0,7 g/kgKG) in 200 ml Wasser bleibt der ATP-Spiegel im Venenvollblut des Menschen konstant (DENNEMANN 1961). Ebenso können in Parallelversuchen bei Ratten nach intraperitonealer Zufuhr von 1 mg Fructose /g KG bzw. 10 mg / g KG als einmalige Gabe unter Berücksichtigung des Hk keine Änderungen im ATP-Gehalt der Erythrozyten gesehen werden.

SCHEIBE (1962) mißt bei Stoffwechselgesunden Probanden, denen nach 12stündiger Nahrungskarenz 50 g Fructose oder Glucose innerhalb von 30 min i.v. verabfolgt werden, einen Abfall des ATP-Gehaltes im Vollblut. 30 min nach Ende der Infusion steigt der ATP-Spiegel wieder auf die Ausgangshöhe. Der ATP/ADP-Quotient fällt unter den gleichen Versuchsbedingungen bis 2,5 Std. nach Infusionsende ab und erreicht erst nach 24 Std. wieder den Ausgangswert. Erhalten die Probanden dagegen innerhalb der 5 Std. vor Versuchsbeginn mindestens 2 Mahlzeiten, so steigt der ATP/ADP-Quotient sofort nach Infusionsbeginn an. Er erreicht 3 Std. nach Absetzen der Infusion sein Maximum und nach 24 Std. wieder den Nullwert.

4.2.2. ATP-Gehalt der Leber unter Fructosezufuhr

In der Leber von Ratten kann schon 1 min nach intravenöser Injektion von 1 mmol Fructose eine signifikante Abnahme des ATP und der Gesamtnukleotide gemessen werden, begleitet von einem leichten vorübergehenden Anstieg von ADP und AMP. Der maximale Abfall des ATP auf 40% des Ausgangswertes ist nach 5 min erreicht. Auch das anorganische Phosphat im Lebergewebe zeigt eine deutliche Verminderung, steigt aber wieder rasch über den ursprünglichen Wert hinaus an. Gleichzeitig mit den Veränderungen

im Substratgehalt der Leber kommt es im Serum zu einem signifikanten Anstieg der Harnsäure (MÄENPÄÄ et al. 1968, RAIVIO et al. 1969). Nach intraperitonealer Verabfolgung von 40 mmol Fructose/kg KG findet sich ein drastischer Abfall des ATP in der Rattenleber, gleichzeitig steigt Fructose-1-P stark an (BURCH et al. 1969). Auch die Untersuchungen von WOODS et al. (1970) an der mit 10 mmol-D-Fructose perfundierten Rattenleber bestätigen diese Befunde: Fructosegaben führen zu einer Verarmung der Leberzellen an ATP, den Gesamtnukleotiden und an anorganischem Phosphat sowie zu einer Akkumulation von Fructose-1-P.

5. Methodik

5.1. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an 20 freiwilligen gesunden männlichen Versuchspersonen im Alter von 21-28 Jahren durchgeführt. Nach einer Nahrungs- und Alkoholkarenz von 10 Stunden, die auch während der gesamten Dauer des Versuchs weiter bestand, erhielten die Versuchspersonen 10%ige Fructoselösung intravenös zugeführt. Die Infusionsdauer betrug 4 Std., in 2 Fällen 4,5 Std. Es wurde 3 verschiedene Zufuhrraten gewählt:

- a) 1,5 g Fructose pro kg KG/h n = 10
- b) 1,0 g Fructose pro kg KG/h n = 6
- c) 0,5 g Fructose pro kg KG/h n = 4

Die Zufuhr pro Zeiteinheit wurde mittels einer Infusionspumpe (Typ Harvard Apparatus Co, Dover, Mass.) konstant gehalten.

Gemessen wurde das ATP im Venenvollblut. Der erste ATP-Wert wurde zur Zeit $t = 0$ vor Beginn der Infusion ermittelt. Weitere ATP-Messungen erfolgten nach 5 min, 15 min und dann in regelmäßigen Abständen von 30 min sowie 30 min nach Ende der Infusion.

5.2. Analysengang (Bestimmung des ATP im Vollblut)

Die Bestimmung des ATP im Vollblut erfolgte auf enzymatischem Wege nach dem Prinzip des optischen Test. Es wurde die Methode der Biochemica Boehringer mit Phosphoglycerokinase angewandt, die sich an die Angaben von BÜCHER (1946) anlehnt.

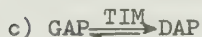
5.2.1. Prinzip



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der linken Seite. ATP kann aber vollständig umgesetzt werden durch Einsetzen von Glycerat-3-P im Überschuß und durch Abfangen von Glycerat-1,3-DP in der folgenden Indikatorreaktion, deren Gleichgewicht ganz auf der rechten Seite liegt:



Hierbei dient die Abnahme des $\text{NADH} + \text{H}^+$, dessen Absorption bei 334, 340 oder 360 nm gemessen werden kann, als Meßgröße. Sie entspricht der Glycerat-1,3-DP Menge und damit der ATP-Konzentration. GAP wird dann weiter umgesetzt:



In der Reaktion c) erscheint noch einmal die Abnahme des NADH als Meßgröße. Man erhält somit die doppelte Umsatzrate.

Bei dieser Reaktion werden ITP, GTP und UTP mit erfaßt. Da diese Substanzen im Blut aber nur in sehr geringer Konzentration vorkommen, wirken sie sich nicht verfälschend auf das Ergebnis aus.

5.3. Ausführung der Bestimmungen

5.3.1. Blutabnahmen

Blut wurde aus der gestauten Cubitalvene über eine Verweilbraunüle gewonnen, die mit einem Mandrin verschlossen werden konnte. Nach jeder Blutabnahme wurde zur Vermeidung von Thrombenbildung auf den Mandrin ein Tropfen Heparin gegeben. Der Blutprobe selbst wurden keine gerinnungshemmenden Substanzen zugesetzt.

5.3.2. Enteiweißung

Von dem frisch entnommenen in einem Zentrifugenglas aufgefangenen Blut wurde mit einer Vollpipette 1,0 ml abpipettiert und sofort zur Enteiweißung in ein vorbereitetes Röhrchen mit 4,0 ml eiskalter 5%iger Trichloressigsäure gegeben. Mit einem elektrischen Schüttelgerät wurde der Inhalt gut durchgemischt und 10 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

5.3.3. Zentrifugierung

Die Probe wurde 30 min lang bei 100 U/min zentrifugiert. Der klare Überstand wurde sofort vom

Niederschlag abgegossen und zur Weiterverarbeitung verwendet.

5.3.4. Bestimmungsansatz

Von allen Proben wurden Dreifachbestimmungen ausgeführt. Nach den Angaben der Biochemica Boehringer Test Kombination wurden in eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke in folgender Reihenfolge pipettiert:

I.) 2,00 ml Lösung 1 (= 0,5 M Triäthanolaminpuffer von pH 7,6, 4 mM Magnesiumsulfat, 6 mM Glycerat-3-P)

II.) 0,20 ml Lösung 2 (= 2,5 mM NADH)

III.) 0,20 ml Überstand.

Der Küvetteninhalt wurde mit einem Plastikplümper gut durchgemischt und nach 2 min die Extinktion (E_1) am Eppendorf Photometer bei 366 nm und Messung gegen Luft abgelesen. Mit einer Marburgpipette wurde dann 0,02 ml der Suspension 3 (= 7 mg GAPDH/ml, 1 mg PGK/ml, 2 mg GDH/TIM/ml) in die Küvette gegeben und gut eingemischt. Nach einer Reaktionszeit von 10 min konnte die Extinktion (E_2) abgelesen werden.

5.3.5. Leerwert

Bei jedem Versuch wurde einmal ein Leerwert ermittelt, der die Extinktionsabnahme angibt, die

durch Verdünnung des Bestimmungsansatzes bei Enzymzugabe bedingt ist. Diese Extinktionsdifferenz E_0 wird von der Extinktionsdifferenz der Probe abgezogen (s.unter 6.). Beim Ansatz für den Leerwert wird statt 0,2 ml Überstand das gleiche Volumen bidestillierten Wassers eingesetzt.

5.3.6. Berechnung

Substratkonzentrationen berechnen sich nach folgender Formel:

$$C = \frac{MG}{\xi \times d \times 10} \times \frac{V}{V} \times F \times \Delta E [\text{mg}\%]$$

Dabei bedeuten:

MG = Molekulargewicht des ATP,
es beträgt 507,2 g/Mol

ξ = Extinktionskoeffizient von NADH,
er beträgt bei 366 nm $3,3 \text{ cm}^2/\mu\text{Mol}$

d = Schichtdicke der Küvette = 1 cm

v = Volumen des Überstandes = 0,2 ml

V = Summe aller eingesetzten Volumina = 2,42 ml

F = Verdünnungsfaktor, der bei
der Enteiweißung entsteht = 4,85

ΔE = Extinktionsdifferenz,
sie berechnet sich aus $E_1 - E_2$

Nach Abzug des Leerwertes E_0 und Bildung des Mittelwertes aus den Dreifachbestimmungen kann der gewonnene Wert dann zur Berechnung für die ATP-Konzentration im Blut eingesetzt werden, für die somit gilt:

$$C_{ATP} = 451 \times E_{366nm} \text{ [mg\%]}$$

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des t-Testes nach STUDENT durchgeführt.

5.3.7. Erläuterungen zur Methodik

Die Blutproben wurden in jedem Falle umgehend nach ihrer Entnahme enteiweißt, wie unter 5.3.2. beschrieben. Auf diese Weise wurde der in vitro rasch eintretende Abfall der Polyphosphate und ihre Umwandlung in Monophosphate vermieden, mit dem bei verzögerter Enteiweißung zu rechnen ist (PAPENBERG et al. 1962). Im Anschluß an die Enteiweißung wurden die Proben stets sofort weiter verarbeitet, da es während des Stehenlassens bei Zimmertemperatur zu einem ATP-Abfall im Vollblut kommt (DENNEMANN 1961) und bei Einfrieren und Aufarbeitung der Proben zu einem späteren Zeitpunkt der ATP-Gehalt absinkt und der ADP-Gehalt steigt (BISHOP et al. 1959). Ferner wurde streng darauf geachtet, daß kein lysiertes Blut für die Extraktion der Nukleotide verwendet wurde, da in

diesem Falle ein die Meßergebnisse verfälschender Anstieg des ADP-Spiegels und eine fallende Tendenz der ATP-Konzentrationen zu erwarten ist (BISHOP et al. 1959).

6. Ergebnisse

6.1. Klinische Beobachtungen

Bei 2 von 21 Probanden traten während der Fructoseinfusion subjektive Beschwerden auf. In beiden Fällen betrug die Zufuhr rate 1,5 g Fructose/kg KG/h.

Fall 1:

Die Infusion mußte nach 1,5 Std. abgebrochen werden, da die Versuchsperson beim Aufstehen zum Wasserlassen kollabierte. Für die Dauer 1/2 Std. nach Entfernen der Infusion blieben leichte Übelkeit und Schwindelgefühl bestehen.

Fall 2:

10 min nach Beginn der Infusion traten bei dem Probanden Schwindel, Übelkeit verbunden mit Brechreiz und Druck im Epigastrium auf. Die Versuchsperson adaptierte sich im Laufe des Infusionsversuches, leichte epigastrische Beschwerden hielten aber bis gegen Infusionsende an.

6.2. Biochemische Veränderungen - ATP Gehalt im Vollblut

Es wurden drei verschiedene Zufuhr rates gewählt:

Gruppe I : Zufuhr rate = 1,5 g Fructose/kg KG/h n = 10

Gruppe II : Zufuhr rate = 1,0 g Fructose/kg KG/h n = 6

Gruppe III: Zufuhr rate = 0,5 g Fructose/kg KG/h n = 4

Zeit(min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270	300
W.R. 66kg	35.20	29.35	26.65	29.35	32.50	34.75	33.40	28.45	32.05	32.50	36.10	
K.S. 74kg		30.25	29.80	27.55	30.70	30.70	28.00	26.20	28.45	28.00	24.40	
A.H. 97kg	34.75	32.95	33.85	31.15	31.60	28.45	32.50	30.70	30.70	31.15	31.60	
T.H. 70kg	32.95	32.50	29.80	19.35	18.00	18.90	19.35	18.00	20.25	18.00	22.05	27.55
B.S. 67kg	36.55	33.40	33.40	36.10	33.85	36.55	25.30	35.20	34.30	33.85	32.95	35.65
B.G. 90kg	41.50	37.45	37.00	35.20	37.00	35.20	40.60	36.55	29.80	31.60	39.70	
K.G. 72kg	37.45	34.95			38.35	36.10	35.20	33.85	31.60	32.95	33.85	
M.T. 70kg	34.75	31.15	30.25	28.45	32.05	31.15	31.15	32.50	31.15	32.50	34.30	
I.S. 69kg	32.50	29.35	28.00	29.35	31.05	28.90	29.80	29.80	27.55	26.65	29.35	
J.E. 72kg	28.45	27.55	26.65	29.80	26.65	29.80	29.35	28.90	25.75	29.35	32.05	
$\bar{x}$	34.90	31.87	30.60	29.59	31.17	31.05	30.47	30.02	29.16	29.65	31.64	
s	3.60	3.11	3.51	4.83	5.68	5.24	5.74	5.31	3.96	4.69	5.25	
$s\bar{x}$	1.20	0.98	1.17	1.61	1.80	1.66	1.82	1.68	1.25	1.48	1.66	
σ				0.0025								

TAB.1

6.2.1. Zufuhrtrate 1,5 g/kg KG/h (s.Tab.1 u. Abb. 1)

Der Mittelwert beträgt hier für ATP im Nüchternblut 34,90mg% mit einer Standardabweichung von 3,60. Der Endwert, der 30 min nach Infusionsende bestimmt wurde, liegt im Mittel bei 31,64 mg% ATP mit einer Standardabweichung von 5,25.

Wir fanden in dieser Gruppe einen signifikanten ATP-Abfall innerhalb der ersten 45 min von 34,90 mg% auf 29,59 mg% ($p < 0,01$). Der ATP-Gehalt war schon nach 5 bzw. 15 min deutlich erniedrigt auf 31,87 bzw. 30,60 mg% ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). Die Geschwindigkeit des ATP-Abfalles ist in den ersten 5 min am größten. Für diesen Zeitraum beträgt der ATP-Abfall 7,44% vom Ausgangswert, das entspricht einer Abfallrate von 1,5% in der Minute. Zwischen 5 und 15 min nach Infusionsbeginn liegt die ATP-Änderung bei 3,46% vom Ausgangswert, dies ist gleichbedeutend mit einem Abfall von 0,35% in der Minute. 195 min nach Beginn der Infusion wird der tiefste Wert erreicht. Der ATP-Gehalt des Blutes ist dabei auf 29,16 mg% abgesunken ($p < 0,0025$), was einer Änderung von 15,69% bezogen auf den Ausgangswert entspricht. Die übrigen Werte von 45 min bis zu Versuchsende zeigen keine signifikanten Änderungen gegenüber dem Ausgangswert. Die fehlende Signifikanz der Schwankungen im Substratgehalt innerhalb dieses Zeitraumes ist durch die großen

Standardabweichungen s der Mittelwerte bedingt, die im Bereich von 3,96 und 5,74 liegen.

6.2.2. Zufuhr rate = 1,0 g/kg KG/h (s.Tab.2 u.Abb.2)

Für den Nüchternwert des ATP-Gehaltes ergibt sich im Mittel 37,15 mg%, die Standardabweichung ist dabei 3,95. Der Endwert beträgt 37,47 mg% - liegt also höher als der Ausgangswert - bei einer Standardabweichung von 2,90. Der ATP-Gehalt sinkt in den ersten 45 min von 37,15 mg% auf 33,40 mg% ab ($p < 0,025$). Damit ist der tiefste Wert in dieser Gruppe erreicht. Er entspricht einem ATP-Abfall von 9,85% bezogen auf den Ausgangswert. In den ersten 5 min ist auch hier die ATP-Abnahme am größten, und zwar beträgt sie 5,25% vom Ausgangswert, was einer Änderung von $1,05\% = 0,37 \text{ mg\%/min}$ entspricht.

6.2.3. Zufuhr rate = 0,5 g/kg KG/h (s.Tab.3)

Wegen der geringen Anzahl von Versuchspersonen wurden in dieser Gruppe keine statistischen Berechnungen ausgeführt. Der Ausgangswert beträgt hier im Mittel 37,00 mg% ATP. Der Endwert ist gegenüber dem Nüchternwert auf 37,90 mg% angestiegen, dies entspricht einer Zunahme von 2,72%. Wie in der Gruppe II ist auch hier nach 45 min der tiefste Wert erreicht. Der ATP-Gehalt ist zu

Zeit(min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
N. 70kg	31.80	36.55	31.10	32.50	35.20	37.40	33.30	31.65	32.3	32.25	32.25
M.H. 66kg	40.15	38.35	36.95	35.20	34.75	34.30	36.55	33.85	34.50	34.35	33.40
S.M. 83kg	38.35	36.65	34.5	33.40	34.75	35.20	35.0	32.05	35.20	35.20	36.10
E.R. 74kg	40.60	37.45	37.90	36.10	34.75	36.55	38.3	35.65	36.10	36.10	39.25
A.H. 97kg	34.75	33.40	32.95	33.85	33.40	32.95	30.25	34.30	31.15	33.05	34.30
A.G. 72kg	30.25	29.80	28.45	29.35	32.05	25.75	30.5	38.50	29.80	29.80	32.50
$\bar{x}$	37.15	35.20	34.45	33.40	34.15	33.77	34.30	35.56	32.63	33.77	37.41
s	3.95	3.14	3.39	2.36	1.20	1.36	3.80	1.80	3.20	3.58	2.90
$s_{\bar{x}}$	1.61	1.22	1.38	0.96	0.49	0.56	1.50	0.80	1.31	1.46	1.16
p <				0,025							

TAB.2

Zeit(min)	0	5	15	45	75	105	135	165	195	225	270
M.S. 70kg	37.45	37.00	35.20	36.10	37.90	36.55	38.80	38.35	36.10	37.90	36.10
K.J. 75kg	40.15	37.00	36.55	32.05	36.10	40.60	36.55	36.55	37.45	37.90	43.30
B.W. 58kg	31.15	29.80	28.45	28.00	27.10	28.45	33.40	32.50	32.50	28.90	33.85
K.P. 71kg	39.25	35.20	36.10	35.20	33.85	38.35	37.45	36.55	36.55	36.55	38.35
$\bar{x}$	37.00	34.75	34.08	32.84	33.74	35.99	36.78	36.21	35.65	35.31	37.90

TAB.3

diesem Zeitpunkt von 37,00 mg% auf 32,84 mg% abgefallen. Bezogen auf den Ausgangswert bedeutet dies eine Änderung von 10,77%. Die stärkste Abnahme im ATP-Gehalt kann wiederum in den ersten 5 min beobachtet werden. Sie liegt hier bei 6,13% vom Ausgangswert, dies bedeutet einen Abfall von 1,2% in der Minute.

6.2.4. H₂O-Bilanz

Die H₂O-Bilanz während der Infusionsversuche war in den drei verschiedenen Gruppen wie nachfolgend aufgeführt:

	Durchschnittliche Volumenzufuhr in 4 h	durchschnittliche prozentuale Ausscheidung
Gruppe I (1,5g/kg/h)	5,1 l	52,49 %
Gruppe II (1,0g/kg/h)	3,5 l	48,48 %
Gruppe III (0,5g/kg/h)	1,4 l	---

6.2.5. Hb und Gesamteiweiß

Als Parameter für den durch das freie Wasser der 10%igen Fructoselösung verursachten Verdünnungseffekt wurde eine orientierende Bestimmung des Hb und des Gesamteiweiß während einer 1stündigen Fructoseinfusion durchgeführt. Die Zufuhrrate betrug

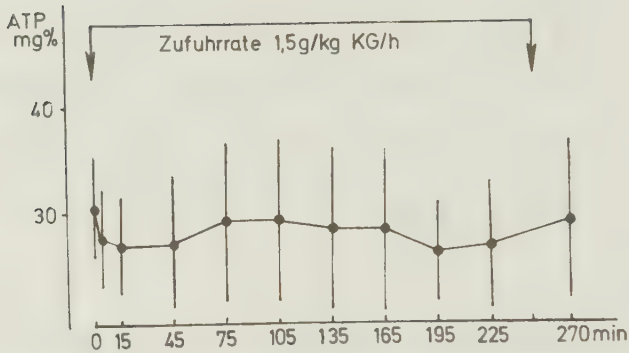


Abb.1 ATP-Verhalten im Vollblut unter Fructoseinfusion bei einer Zufuhr rate von 1,5g/kg KG/h

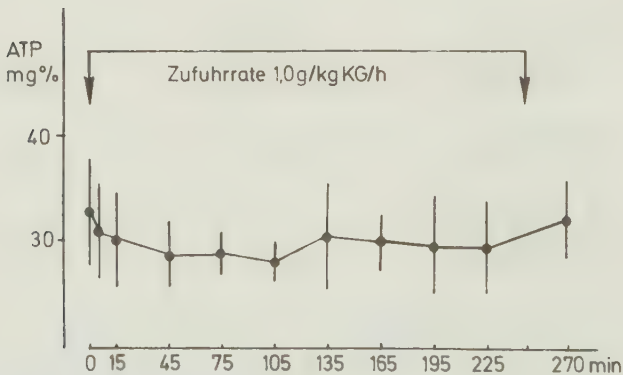


Abb.2 ATP-Verhalten im Vollblut unter Fructoseinfusion bei einer Zufuhr rate von 1,0g/kg KG/h

bei diesem Versuch 1,5 g Fructose/kg/h. Die Bestimmungen erfolgten aus dem Nüchternblut, sowie 15, 30, 45 und 60 min nach Infusionsbeginn und 30 min nach Infusionsende. Es zeigte sich nach 15 min ein Abfall des Hb und GE von ca. 10%. Während der Infusion blieben die Werte konstant und waren 30 min nach Infusionsende wieder auf den Ausgangswert angestiegen (s.Tab. 4).

Tabelle 4

t (min)	Hb g%	Hb %	GE g%	GE %
0	14,6	100	6,77	100
15	13,24	90	5,96	88
30	13,14	90	5,96	88
45	13,06	89	5,96	88
60	13,14	90	6,09	89
30 nach	13,44	98	---	--

7. Diskussion

7.1. Vergleich der Normalwerte für ATP

Die in der Literatur mitgeteilten Normalwerte für das ATP im Vollblut zeigen zum Teil erhebliche Unterschiede. Diese scheinen sowohl von der Wahl der Bestimmungsmethode abzuhängen (Papierchromatographie, Spektrophotometrie, Ionenaustauschchromatographie, enzymatische Bestimmungsmethoden) als auch von den individuellen Schwankungen des ATP-Spiegels. Wahrscheinlich sind auch die voneinander abweichenden Meßergebnisse bei Anwendung der gleichen Methode (z.B. enzymatische ATP-Bestimmung mit PGK - s.Tab.5) auf die große individuelle Schwankungsbreite des ATP-Gehaltes im Erythrozyten zurückzuführen, die von einigen Autoren (WHITTAM 1958, BREWER u. POWELL 1965 - s.u. 4.1.) beschrieben wird und die wir bestätigen können. In dem von uns untersuchten Kollektiv ($n = 19$) fanden wir einen Normalwert für das ATP im Vollblut von 36,05 mg% ($s = 3,75$), entsprechend 0,71 $\mu\text{mol ATP/ml}$ Vollblut. Dabei lag der tiefste Wert (= 28,45 mg%) um mehr als zwei Standardabweichungen unter und der höchste Wert (= 41,50 mg%) um mehr als eine Standardabweichung über dem Mittelwert. Der von BREWER u. POWELL (1965) angegebene Schwankungsbereich reicht von einer Standardabweichung

unter bis zu mehr als zwei Standardabweichungen über den Mittelwert. Bei einem Probanden (A.H. - s.Tab. 1 u. 2) hatten wir Gelegenheit den ATP-Spiegel zweimal im Abstand von 4 Wochen zu untersuchen. Beide Messungen ergaben einen identischen Wert für das ATP im Vollblut. Die von DENNEMANN (1961) und BREWER u. POWELL (1965) beschriebene Konstanz des ATP-Spiegels über einen längeren Zeitraum bei einem gegebenen Individuum (s.u. 4.1.) können wir als für diesen einen Fall bestätigen. Wie aus Tab. 5 ersichtlich, unterscheidet sich der von uns mit der PGK-Methode ermittelte Normalwert für das ATP im Vollblut von 0,71 mol/ml von dem von DENNEMANN (1961) angegebenen Wert von 0,44 mol/ml, zeigt aber sehr gute Übereinstimmung mit Angaben von SCHEIBE (1962), der ebenfalls 0,71 mol/ml findet und von JAHRMÄRKER (1963), der eine ATP-Konzentration von 0,705 mol/ml angibt.

Tabelle 5

Autor	μ Mol ATP/ml Vollblut	Methode
STEYN-PARVE (1953)	1,0 - 1,5	Spektrophotometrie
VOGEL (1958)	0,97	Papierchromatogr. Trennung u. direkte UV-Spektrophotometrie
ROHDEWALD (1958)	0,43	Papierchromatogr. Trennung u. Veraschung
PAPENBERG (1962)	0,40	Ionenaustausch- chromatographie
DENNEMANN (1961)	0,44	enzymat. Best. (PGK)
SCHEIBE (1962)	0,71	enzymat. Best. (PGK)
JAHRMÄRKER (1963)	0,705	enzymat. Best. (PGK)
GERCKEN (1964)	0,59	enzymat. Best.
diese Arbeit	0,71	enzymat. Best. (PGK)

7.2. ATP-Werte im Blut / ATP-Werte im Erythrozyten

Die ATP-Bestimmungen wurden alle im venösen Vollblut durchgeführt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den Werten in der Literatur erscheint es jedoch gerechtfertigt, den ATP-Gehalt des Vollblutes in erster Annäherung mit dem des Erythrozyten gleichzusetzen. Es kann als gesichert gelten, daß unter Normalbedingungen kein ATP im Plasma vorhanden ist (DENNEMANN 1961). ATP und ADP werden für den Eigenstoffwechsel der Blutzellen benötigt und kommen bei intakten Zellen ausschließlich im intrazellulären Raum vor (THORN et al. 1961). Erst, wenn die Erythrozytenmembran geschädigt und die Permeabilität dadurch erhöht wird - wie z.B. bei einer therapeutischen Röntgenbestrahlung - kann das Auftreten von ATP im Plasma beobachtet werden. Im Vollblut zeigt sich dagegen gleichzeitig ein deutlicher ATP-Abfall (MAURER 1954). Auch BISHOP et al. (1959,1960) bestätigen, daß normalerweise die Erythrozytenmembran für Nukleotide nicht permeabel ist und ATP im Plasma nicht nachgewiesen werden kann. Der Anteil der Erythrozyten im Vollblut überwiegt den der anderen zellulären Blutbestandteile bei weitem. Der ATP-Gehalt der Leukozyten und Thrombozyten darf deshalb vernachlässigt und die im Vollblut ermittelten ATP-Werte direkt auf die Erythrozyten bezogen werden (BISHOP 1960).

7.3. Klinische Beobachtungen

Die in der Literatur beschriebenen klinischen Nebenerscheinungen von Fructoseinfusionen, wie abdominelle Beschwerden (SAXON u. PAPPER 1957, CORVILAIN u. TAGNON 1961, LUKE et al. 1964, LANDAU et al. 1971) Schmerzen hinter dem Sternum (ELLIOTT et al. 1964) sowie Anstieg von Puls- und Atemfrequenz und Lebervergrößerung (KAYE et al. 1958), können von uns nur für 2 von 21 Probanden und nur zum Teil bestätigt werden. Im Fall 1) erlitt der Proband beim Aufstehen zum Wasserlassen einen Kollaps. Anschließend blieben für einige Zeit Übelkeit und Schwindel bestehen. Unsere Beobachtungen im 2. Fall entsprechen eher den Mitteilungen anderer Autoren. Ähnlich wie von CORVILAIN u. TAGNON (1961) und SAXON u. PAPPER (1957) berichtet, traten bei unserer Versuchsperson die Beschwerden zu Beginn des Versuches auf, und zwar ca. 10 min nach Start der Infusion. Es kam zu Übelkeit, Brechreiz und Mißempfindungen im Epigastrium, die der Proband als Druckschmerz schilderte. Bei den von CORVILAIN mitgeteilten Beobachtungen waren die Beschwerden ebenfalls im Epigastrium lokalisiert, strahlten aber auch in die Lumbal- und Cervicalregion aus. Die von CORVILAIN gewählte Zufuhr rate von 100 g Fructose i.v. innerhalb von

1 Stunde stimmt mit der von uns angewandten recht gut überein. Wir infundierten - unter Berücksichtigung des Körpergewichtes - im ersten Fall 102 g Fructose/Std., im zweiten Fall 108 g Fructose/Std.; die Infusionsdauer betrug bei uns allerdings 4 Std.. Die von SAXON u. PAPPER (1957) angegebene Zufuhr-rate liegt mit 500 ml 10%iger Fructoselösung i.v. innerhalb von 20 min dagegen weit über der von uns infundierten Menge, die auf diesen Zeitraum umgerechnet durchschnittlich etwa 350 ml/20min betrug. Der Zustand der von SAXON erwähnten Probanden war durch Brennen im Epigastrium und ein geblähtes Abdomen charakterisiert. Eine Beziehung zwischen diesen Erscheinungen und einer vermuteten Änderung der Magensäuresekretion oder einem Amylaseanstieg konnte von SAXON nicht gefunden werden. Für die bei Fructoseinfusionen - nicht aber bei Glucoseinfusionen (SAXON u. PAPPER 1957, LUKE et al. 1964) - auftretenden Beschwerden läßt sich bisher keine befriedigende Erklärung finden.

Außer den geschilderten abdominellen Beschwerden können Fructoseinfusionen auch Schmerzen im Brustbereich zur Folge haben. Es handelt sich dabei um, sofort nach Infusionsbeginn auftretende, starke Schmerzen hinter dem Sternum, die weder mit EKG-Veränderungen verbunden, noch durch Nitropräparate zu beeinflussen sind. Die Erscheinungen sind also

offensichtlich nicht stenokardisch bedingt. Die Zufuhr rate, mit der in diesen Fällen gearbeitet wurde, betrug 0,5 g Fructose/kg KG innerhalb von 5 min i.v. (ELLIOTT et al. 1964). Wir konnten in keinem Fall eine entsprechende Beobachtung machen. Dies ist vielleicht durch unsere weit niedrigeren Infusionsraten von 0,125 g/kg/5min zu erklären.

Zu den von KAYE et al. (1958) mitgeteilten Beobachtungen an Kindern, bei denen es bei einer Zufuhr von 2,0 g Fructose/kg/Std. zu einem signifikanten Anstieg von Puls- und Atemfrequenz sowie zu einer deutlichen Lebervergrößerung kommt, können wir nicht Stellung nehmen, da diese Parameter von uns nicht registriert wurden. Die Lebervergrößerung ist wahrscheinlich durch die schnelle Aufnahme der Fructose in die Leber und ihre Umwandlung und Ablagerung als Glycogen in den Leberzellen bedingt. Die Beschleunigung von Puls- und Atemfrequenz lassen sich als kardio-respiratorische Antwort auf die veränderte azidotische Stoffwechsella ge auffassen (KAYE et al. 1958). Die von KAYE beschriebenen Effekte scheinen dosisabhängig zu sein. Sie treten bei einer Dosis unter 2,0 g Fructose/kg/Std. nicht auf. Es war also bei unseren Versuchen, bei denen die höchste Zufuhr rate 1,5 gFructose/kg/Std. betrug, nicht mit einer Änderung der genannten Parameter zu rechnen.

7.4. Biochemische Veränderung

7.4.1. Elimination der Fructose aus der Blutbahn

Dem Verschwinden der Fructose aus der Blutbahn liegen die allgemein für i.v. verabfolgte Zucker gültigen Prinzipien der Elimination zugrunde. Nach THORN et al. (1961) besteht dieser Vorgang aus drei sich überlagernden Komponenten:

- a) Verminderung der Konzentration des Zuckers im Blut durch Diffusion
- b) Spezifische Um- und Abbauvorgänge nach erfolgtem Konzentrationsausgleich
- c) Rücktransport aus den interstitiellen Räumen in die Blutbahn.

Anstelle der unter a) genannten passiven Diffusion wird von anderen Autoren (LeFÈVRE u. DAVIES 1951, WILBRANDT 1956) für den Transport des Fructosemoleküls in die Zelle ein aktiver Carriermechanismus angenommen. Der Transport der Fructose erfolgt vorwiegend in die Leberzellen, während Niere und Darmschleimhaut dabei eine geringere Rolle spielen. Die Geschwindigkeit, mit der die Fructose von der Leber aufgenommen wird, ist abhängig von der Aktivität der Kethexokinase (SAHEBJAMI u. SCALETTAR 1971). Fructose wird vom Organismus schneller umgesetzt als Glucose (RENOLD u. THORN 1955). Dies ist

darauf zurückzuführen, daß die Ketohexokinase in der menschlichen Leber in 4fach höherer Konzentration vorliegt als die Glucokinase (HEINZ u. LAMP-RECHT 1968, s.auch unter 2.4.1.).

7.4.2. Phosphorylierung der Fructose und ATP-Abfall in der Leber

Bei der Phosphorylierung der Fructose durch die Ketohexokinase in der Leber wird ATP und Magnesium verbraucht (LEVIN et al. 1962). Dieser Vorgang führt zu einem Abfall der Konzentrationen an ATP, der Gesamtadeninnukleotide und des anorganischen Phosphats in der Leberzelle, der bei der Ratte schon 1 min nach Fructoseinjektion zum Ausdruck kommt (RAIVIO et al. 1969). Die minimal dafür notwendige Zufuhrquote beträgt 0,25 g Fructose/kg. Die ATP-Abnahme ist dosisabhängig; bei Erhöhung der Dosis auf mehr als 2,0 g Fructose/kg läßt sich allerdings keine weitere ATP-Erniedrigung hervorrufen. ADP und AMP steigen zunächst leicht an, bleiben dann aber unter den Kontrollwerten. Da die phosphorylierenden gegenüber den dephosphorylierenden Reaktionen überwiegen, kommt es in der Leberzelle zu einer Phosphatsequestration in Form von Fructose-1-P (FROESCH et al. 1963). Der daraus folgende Abfall des ATP und des anorganischen Phosphats bewirkt eine Störung im Gleichgewicht der am Adennukleotidabbau be-

teiligten Enzyme. Dies führt zu einer Abnahme des Gesamtadeninnukleotidgehaltes in der Leber und im Endeffekt zu einem Anstieg der Serumharnsäure, wie er von verschiedenen Autoren beschrieben wird (FÖRSTER et al. 1966, PERHEENTUPA u. RAIVIO 1967, MÄENPÄÄ et al. 1968, HEUCKENKAMP u. ZÖLLNER 1971). Der Abbau der Adeninnukleotide über die Stufe des AMP hinaus ist durch den Wegfall der Hemmung des P_i auf die AMP-Deaminase einerseits (NIKIFORUK u. COLOWICK 1956) und des ATP auf die 5'-Nukleotidase (BAER et al. 1966) andererseits bedingt. Die Purinkomponente der Adeninnukleotide findet sich zum Teil in der Serumharnsäure wieder, zum Teil aber auch im IMP in der Leberzelle. IMP ist ein starker Hemmstoff der Fructaldolase. Der Anstieg des IMP nach Fructosegaben scheint die Hauptursache für die Akkumulation des Fructose-1-P in der Leberzelle zu sein (WOODS et al. 1970). Eine weitere Ursache für den Anstau des Fructose-1-P ist die im Vergleich zur Ketohexokinase niedrigere Aktivität der Fructaldolase (BURCH et al. 1969). Die Fructaldolasereaktion kann somit als begrenzender Schritt des Fructosestoffwechsels aufgefaßt werden (diPIETRO 1964).

7.4.3. Verhalten des anorganischen Phosphats im Serum

Die intrazelluläre Verarmung der Leber an anorganischem Phosphat bei Fructosebelastung wird durch eine Aufnahme von Phosphat aus dem Serum in die Zelle ausgeglichen. Folge dieser Ausgleichverschiebung ist eine deutliche Erniedrigung des Serum-Phosphatspiegels, wie er von verschiedenen Autoren während Fructoseinfusionen beobachtet wurde (MILLER et al. 1952, WOLFF et al. 1969). Nach Glucosebelastung kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des P_i im Serum, die aber weniger ausgeprägt ist, später einsetzt und länger anhält als nach Fructosezufuhr (SMITH et al. 1953, WOLFF et al. 1969). Das unterschiedliche Verhalten der beiden Zucker läßt sich durch den gegenüber der Fructose langsameren Umsatz der Glucose erklären, der hauptsächlich in der Peripherie und im Gehirn lokalisiert ist.

7.4.4. Fructoseinduzierte Veränderungen im ATP-Gehalt des Erythrozyten

Da der Stoffwechsel des Erythrozyten keine Verbindung mit dem allgemeinen Stoffwechsel der Fructose aufweist (NIVELON et al. 1967) und der Erythrozyt Fructose nur in Abwesenheit von Glucose nutzt (RENOLD u. THORN 1955), läßt sich der von uns gefundene ATP-Abfall im Erythrozyten nach intravenöser

Fructosezufuhr vermutlich nur durch die Erniedrigung des Serumphosphatspiegels erklären. Seit den Untersuchungen von JAHRMÄRKER (1964) ist bekannt, daß zwischen der Konzentration des anorganischen Phosphats im Serum und der ATP-Konzentration im Erythrozyten eine positive Korrelation besteht. Die Phosphationen gelangen wahrscheinlich vorwiegend durch passive Diffusion aus dem Serum in den Erythrozyten (SCHRIER 1970). Änderungen der extrazellulären Phosphationenkonzentration bewirken also eine Änderung der intrazellulären Konzentration an Phosphat. Ein Anstieg von anorganischem Phosphat in der roten Blutzelle führt zu einer Steigerung der glycolytischen Durchsatzgeschwindigkeit (TSUBOI u. FUKUNAGA 1965, JAHRMÄRKER 1968). Die Phosphationen greifen dabei an zwei Stellen des Embden-Meyerhofschemas an:

1. Angriffspunkt ist die GAPDH-Reaktion, die durch anorganisches Phosphat beschleunigt wird, das dabei als Substrat dient.
2. Die hauptsächlichste und stärkste Phosphatwirkung aber besteht in der Aktivierung der PFK-Reaktion (JAHRMÄRKER 1968). Eine starke Verarmung der extrazellulären Flüssigkeit an P_i - wie z.B. während intravenöser Fructosebelastung - kann folglich zum limitierenden Faktor für die Synthese von energie-

reichen Phosphaten im Erythrozyten werden. Durch eine erniedrigte Phosphationenkonzentration scheint auch die Hydrolyse von ATP stimuliert zu werden; dies führt zu einer weiteren Abnahme des ATP im Erythrozyten (LICHTMAN et al. 1969).

7.4.5. Verdünnungseffekt

Zur Erklärung des von uns gefundenen ATP-Abfalles muß eventuell auch ein gewisser Verdünnungseffekt berücksichtigt werden. Da wir mit 10%igen Lösungen arbeiteten, mußten relativ große Flüssigkeitsmengen infundiert werden. Das Volumen, das in den ersten 5 min nach Infusionsbeginn in der Gruppe mit 1,5 g Fructose/kg/Std. zugeführt wurde, beträgt durchschnittlich 94,40 ml. Nach DAGHER et al. (1965) beträgt der Normalwert für das Plasmavolumen bei männlichen Personen im Alter von 25 Jahren 47 ml/kg/KG. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Versuchsperson von 75 kg ergibt sich somit für das Plasmavolumen ein Wert von 3,53 l. Die zu diesem Zeitpunkt zugeführte Flüssigkeitsmenge von 94,40 ml entspricht 2,7% des Plasmavolumens. Das ATP im Vollblut ist aber nach 5 min um 7,44% abgefallen. Diese Differenz zwischen dem Abfall des ATP und der Zunahme des Plasmavolumens scheint auszureichen, um einen Verdünnungseffekt als alleinige Ursache für die Erniedrigung der ATP-Konzentration

in den ersten 5 min auszuschließen.

15 min nach Infusionsbeginn beträgt die infundierte Menge 8,02% des Plasmavolumens, der ATP-Abfall 11%, die in einem orientierenden Versuch ermittelten Parameter, Hb und Gesamteiweiß (GE) betragen 10% bzw. 12%. Zu diesem Zeitpunkt ist die Mitbeteiligung eines Verdünnungseffektes durch das freie Wasser der 10%igen Fructoselösung also deutlicher und muß bei der Interpretation der Ergebnisse mitberücksichtigt werden.

7.4.6. Mögliche Folgen des ATP-Abfalles im Erythrozyten

Der von uns gemessene Abfall des ATP im Erythrozyten während Fructosebelastung war in keinem Fall sehr ausgeprägt. Die niedrigste erythrozytäre ATP-Konzentration war bei einer Dosis von 1,5 g Fructose/kg/Std. mit einer ATP-Abnahme auf im Mittel 84,3% des Ausgangswertes erreicht. Ein Abfall des ATP auf 54,8% des Ausgangswertes war die größte absolute Konzentrationserniedrigung und konnte bei einer Versuchsperson (T.H.) in der Gruppe mit 1,5 g Fructose/kg/Std. beobachtet werden. Die in der Literatur beschriebenen Folgen einer erythrozytären ATP-Verarmung - wie Änderung der Erythrozytenform (NAKAO et al. 1961) und der Sauerstoffaffinität (BENESCH u. BENESCH 1967) - setzen jedoch

alle eine weit stärkere Abnahme des ATP-Spiegels voraus und sind bei den von uns gewählten Zufuhr-
raten und der von uns eingehaltenen Dauer der Fructo-
seinfusionen, die nur geringfügige Änderungen im
ATP-Gehalt des Erythrozyten hervorrufen, demnach
nicht zu erwarten.

Die von NAKAO et al. (1961) beschriebene Verände-
rung der Erythrozytenform in vitro mit Übergang von
der bikonkaven Form in die eines Stechapfels tritt
erst auf, wenn der ATP-Gehalt auf weniger als 50%
des Ausgangswertes abgesunken ist. Und erst bei
einer Abnahme des ATP-Spiegels unter 10% des ur-
sprünglichen Wertes, kommt es zum Auftreten von
Sphärozyten. In vivo, wo kein Substratmangel herrscht,
scheint der Erythrozyt noch widerstandsfähiger zu
sein und erträgt ATP-Erniedrigungen auf 30-50%
des Ausgangswertes ohne Zeichen einer Hämolyse und
ohne ausgeprägte Änderungen der Zellmorphologie
(LICHTMAN et al. 1971). Im Rahmen einer solchen
ATP-Abnahme, bedingt durch hypertone parenterale
Ernährung, kommt es aber zu einer deutlichen Zu-
nahme der Affinität des Hb zum Sauerstoff (LICHT-
MAN et al. 1971, TRAVIS et al. 1971), was zu einer
Sauerstoffminderversorgung der Gewebe führen kann
(s.auch unter 3.2.6.). Es können dabei klinische
Symptome, wie Parästhesien an den Extremitäten,

Benommenheit und Hyperventilation (TRAVIS et al. 1971) oder Muskelschwäche und Anorexie (LOTZ et al. 1968) auftreten. Bei den von TRAVIS et al. (1971) mitgeteilten Untersuchungen nahm das ATP im Mittel auf ca. 37% des Ausgangswertes ab; bei dem von LICHTMAN geschilderten Fall war eine ATP-Abnahme auf 52% des Ausgangswertes eingetreten. Vergleicht man mit diesen Befunden den von uns gemessenen maximalen Abfall des erythrozytären ATP-Gehaltes, der im Mittel 84,3% betrug, so wird deutlich, daß bei uns in keinem Fall ATP-Werte erreicht wurden, die den Energiestoffwechsel des Erythrozyten wesentlich beeinträchtigen und damit das Überleben des Erythrozyten in Frage stellen oder den Sauerstofftransport in die Gewebe nicht mehr gewährleisten.

8. Zusammenfassung

1. Ziel der Arbeit waren Untersuchungen über den ATP-Gehalt des menschlichen Erythrozyten unter mehrstündiger Fructoseinfusion mit konstanter Zufuhrtrate.
2. Versuchspersonen waren 20 gesunde Männer im Alter zwischen 21 und 28 Jahren. Die Fructoseinfusionen erstreckten sich in der Mehrzahl der Fälle über einen Zeitraum von 4 Stunden. Es wurde 10%ige Fructoselösung mit Zufuhrraten von 0,5, 1,0 und 1,5 g Fructose/kg KG/Std. intravenös infundiert. Mittels einer Infusionspumpe wurde die Zufuhr pro Zeiteinheit konstant gehalten.
3. ATP-Bestimmungen erfolgten im Nüchternblut, 5 und 15 min nach Infusionsbeginn und dann in regelmäßigen Abständen von 30 min. Der Endwert wurde 1/2 Std. nach Infusionsende ermittelt.
4. Für die ATP-Messungen, die im venösen Vollblut durchgeführt wurden, wurde die enzymatische Bestimmungsmethode mit PGK angewendet (Biochemica Boehringer). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT.

5. Bei allen drei Zufuhrraten waren bereits 5 min nach Infusionsbeginn eine deutliche ATP-Abnahme zu beobachten. Die Abnahmerate war in den ersten 5 min am größten. 45 min nach Infusionsbeginn war der tiefste Wert erreicht, der allerdings im Falle der Zufuhrquote von 1,5 g/kg/Std. noch von dem 195 Minutenwert unterschritten wurde. Von 45 min bis zum Infusionsende blieben die ATP-Konzentrationen auf dem erniedrigten Niveau, zeigten aber keine signifikanten Änderungen mehr. 30 min nach Ende der Infusion ist der ATP-Spiegel wieder angestiegen, bei den Zufuhrraten von 0,5 g und 1,0 g/kg/Std. über den Ausgangswert.
6. Die Versuche erbrachten quantitative Befunde über die fructoseinduzierten Veränderungen im ATP-Gehalt des menschlichen Erythrozyten. Die ATP-Abnahme ist aber von so geringem Ausmaße, daß keine ernsten Störungen im Energiestoffwechsel des Erythrozyten zu erwarten sind.

9. Literaturverzeichnis

- 1) ALBANESE, A.A., FELCH, W.C., HIGGONS, R.A.,
VESTAL, B.L. a. STEPHANSON, L.:
Utilization and proteinsparing action of
fructose in man.
Metabolism 1, 20 (1952)
- 2) BAER, H.P., DUMMOND, G.J. a. DUNCAN, E.L.:
Molec.Pharmacol. 2, 67 (1966)
- 3) BENESCH, R. a. BENESCH, R.E.: The effect of
organic phosphates from the human erythrocyte
on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochim.biophys.res.Comm. 26, 162 (1967)
- 4) BENESCH, R. a. BENESCH, R.E.:
Intracellular organic phosphates as regulators
of oxygen release by hemoglobin.
Nature 221, 15 (1969)
- 5) BERGSTRÖM, J., HULTMAN, E. a. ROCH-NORLUND, A.E.:
Lactic acid accumulation in connection with
fructose infusion.
Acta med.scand. 184, 359 (1968)
- 6) BERNSTEIN, R.E.:
Rates of glycolysis in human red cells in
relation to energy requirements for cation
transport.
Nature 172, 911 (1953)
- 7) BISHOP, C., RANKINE, D.M. a. TALBOTT, J.H.:
Nucleotides in normal human blood.
Jbiol.Chem. 234, 1233 (1959)

- 8) BISHOP, C.:
Purine metabolism in human and chicken blood
in vitro.
J.biol.Chem. 235, 3228 (1960)
- 9) BREWER, G.J. a. POWELL, R.D.:
Studies of erythrocytes with "elevated erythrocytic ATP", a new genetically determined abnormality.
J.Lab.clin.Med. 64, 844 (1964)
- 10) BREWER, G.J. a. POWELL, R.D.:
A study of the relationship between the content of ATP in human red cells and the course of falciparum malaria: a new system that may confer protection against malaria.
Proc.nat.Acad.Sci. 54, 741 (1965)
- 11) BREWER, G.J. a. POWELL, R.D.:
The ATP content of glucose-6-P dehydrogenase deficient and normal erythrocytes, including studies of a glucose-6-P dehydrogenase deficient man with "elevated erythrocytic ATP".
J.Lab.clin.Med. 67, 726 (1966)
- 12) BRÜHL, W.:
In: "Leber- und Gallenwegserkrankungen".
Stuttgart, 1970
- 13) BÜCHER, Th.:
Über ein Phosphat Übertragendes Gärungsenzym.
Biochim.biophys.Acta 1, 292 (1947)
- 14) BUNN, H.F., RANSIL, B.J., CHAO, A.:
The interaction between erythrocyte organic phosphates, magnesium ion and hemoglobin.
J.biol.Chem. 246, 5273 (1971)

- 15) BUNN, H.F.:
Anemia versus "Anemia".
New Engl.J.Med. 288, 416 (1973)
- 16) BURCH, H.B., MAX, P. jun., CHYO, K. a. LOWRY, O.H.
Metabolic intermediates in liver of rats given
large amounts of fructose or dihydroxyacetone.
Biochim.biophys.Res.Comm. 34, 619 (1969)
- 17) BUSCH, D., BOIE, K. u. STUBLE, M.:
Überhöhter Erythrozyten ATP Spiegel - Merkmal
einer hereditären nichtsphärozytären hämolyti-
schen Anämie bei gestörter ATP Utilisation und
einer Stoffwechselanomalie roter Zellen ohne
Krankheitswert.
Klin.Wschr. 48, 543 (1970)
- 18) CARD, R.T. a. BRAIN, M.C.:
The "anemia" of childhood: physiologic response
to hyperphosphatemia.
New Engl.J.Med. 288, 388 (1973)
- 19) CHANUTIN, A. a. CURNISH, R.R.:
Effect of organic and inorganic phosphates
on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch.Biochem. 121, 96 (1967)
- 20) CORSINI, F., GRAZIA, G., MEI, V. a. CACCIARI, E.:
Veränderungen des Nukleotidgehaltes des Erythro-
zyten bei thalassämischen Kindern.
Folia haemat. 83, 291 (1965) Lpzg.
- 21) CORVILAIN, J. a. TAGNON, R.:
Effects of fructose infusion on glucose uptake
and circulation insulin like activity in normal
men.
J.physiol. 155, 337 (1961)

- 22) CRAIG, J.M. a. CRANE, C.W.:
Lactic acidosis complicating liver failure
after intravenous fructose.
Brit.med.J. 4, 211 (1971)
- 23) DAGHER et al.:
Nomogramme, Geigy Tab. 8, Aufl.1970
Advanc.Surg. 1, 69 (1965)
- 24) DARRAGH, J.H., WOMERSEY, R.A. a. MERONEY, W.H.:
Fructose in the treatment of diabetic ketosis.
J.clin.Invest. 32, 1214 (1953)
- 25) DENNEMANN, H.:
Enzymatische Bestimmung für ATP im Vollblut.
Z.ges.exp.Med. 134, 335 (1961)
- 26) diPIETRO, D.L.:
Some aspects of D-fructose-metabolism in rat
liver.
J.biol.Chem. 239, 4051 (1964)
- 27) DUNHAM, P.B. a. GUNN, R.B.:
Adenosine triphosphatase and active cation
transport in red blood cell membranes.
Arch.intern.Med. 129, 241 (1972)
- 28) ELLIOTT, W.C., COHEN, L.S., KLEIN, D.,
LANE, F.J. a. GORLIN, R.:
Effect of rapid fructose infusion in man.
J.clin.Invest. 43, 1244 (1964)
- 29) FÖRSTER, H., MEYER, E., ZIEGE, M.:
Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin
nach hochdosierten Infusionen von Sorbit,
Xylit und Fructose.
Klin.Wschr. 48, 848 (1970)

- 30) FROESCH, E.R., PRADER, A., LABHART, A.,
STUBE, H.W., WOLFF, H.P.:
Hereditäre Fructoseintoleranz.
Amer.J.med. 34, 151 (1963)
- 31) GERCKEN, G., v.WICHERT, P. u. ISSELHARD, W.:
ATP/ADP- und Lactat/Pyruvat-Quotienten bei
aeroben und anaeroben Glycolyse im Kaninchen-
erythrozyten.
Biochem.Z. 339, 362 (1964)
- 32) GOURLEY, D.R.H.:
The role of adenosine triphosphate in the
transport of phosphate in the human erythrocyte.
Arch.Biochim.biophys. 40, 1 (1952)
- 33) GROSS, R.T., SCHROEDER, E.A.R. a. BROUNSTEIN, S.A.:
Energy metabolism in the erythrocytes of pre-
mature infants compared to full term newborn
infants and adults.
Blood 21, 755 (1963)
- 34) HEINZ, F. u. LAMPRECHT, W.:
Enzyme des Fructosestoffwechsels.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 348, 855 (1967)
- 35) HEINZ, F., LAMPRECHT, W., a. KIRSCH, J.:
Enzymes of fructose metabolism in human liver.
J.clin.Invest. 47, 1826 (1968)
- 36) HERDEN, H.N.:
In: Praxis der Intensivbehandlung.
Hrsg. P. Lawin, Stuttgart 1971
- 37) HERS, H.G. u. KUSAKA, T.:
Le mécanisme de la transformation de glucose
en fructose par les vésicules séminales.
Biochim.biophys.Acta 22, 202 (1956)

38) HERS, H.G.:

Chem.Weekblad 57, 437 (1961)

39) HEUCKENKAMP, P.U. u. ZÖLLNER, N.:

Fructose induced hyperuricaemia.

Lancet I, 808 (1971)

40) HEUCKENKAMP, P.U. u. ZÖLLNER, N.:

The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously.

Nutr.Metabol. 14, 58 (1972)

41) HOCKERTS, Th. u. LAMPRECHT, W.:

Die Beeinflussung der Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP, ADP, AMP) und Glycolysesubstrate (Benztraubensäure) nach Fructose und Glucosegaben.

Die Medizinische 8, 289 (1957)

42) HÜBSCHMANN, K. u. COBET, G.:

Beitrag zur hereditären Fructoseintoleranz.

Dtsch.med.Wschr. 89, 938 (1964)

43) HURT, G.A. a. CHANUTIN, A.:

Organic phosphate compounds of erythrocytes from individuals with uremia.

J.Lab.clin.Med. 64, 675 (1964)

44) IMARISIO, J.J. a. JAMISON, Th. R.:

Radiophosphate "closed" system efflux rate constant and ATP metabolism in intact human red cell.

J.Lab.clin.Med. 69, 23 (1967)

- 45) JAHRMÄRKER, H.:
Habilitationsschrift München 1963
- 46) JAHRMÄRKER, H.:
Über den Adeninnukleotidgehalt des Erythro-
zyten bei Niereninsuffizienz.
Klin.Wschr. 42, 123 (1964)
- 47) JAHRMÄRKER, H.:
Kationentransport an Erythrozyten in Abhän-
gigkeit vom Substratstoffwechsel, in:
"Transport und Funktion intrazellulärer
Elektrolyte".
Hrsg. H. Krück, München 1967
- 48) JAHRMÄRKER, H.:
Beobachtungen bei der Phosphat-Aktivierung
der Erythrozytenglycolyse.
In: "Stoffwechsel und Membranpermeabilität
von Erythrozyten und Thrombozyten".
I.Internat.Symp. Wien, 1968, S. 19-33
- 49) KAYE, R., WILLIAMS, M.L. a. BARBERO, G.:
Study of glucose and fructose metabolism
in infants.
J.clin.Invest. 37, 752 (1958)
- 50) KUTSCHERA, W. u. RETTENBACHER, F.:
Beitrag zur Lävuloseverwertung bei Hepatitis.
Wien.med.Wschr. 105, 708 (1955)
- 51) LAMPRECHT, W. u. HEINZ, F.:
Isolierung von Glycerinaldehyddehydrogenase
aus Rattenleber.
Z.Naturforsch. 13b, 465 (1958)

- 52) LANDAU, B.R., MARSHALL, J.S., CRAIG, J.W.:
HOSTETLER, K.V. a. GENUTH, S.M.:
Quantitation of the pathways of fructose
metabolism in normal and fructose-intolerant
subjects.
J.Lab.clin.Med. 78, 608 (1971)
- 53) LeFEVRE, P.G. a. DAVIES, R.J.:
Active transport into the human erythrocyte:
evidence from comparative kinetics and compe-
tition among monosaccharides.
J.gen.Physiol. 34, 515 (1951)
- 54) LEVIN, B., OBERHOLZER, V.G., SNODGRASS, G.J.A.J.,
STIMMLER, L., WILMERS, M.J.:
Fructosaemia.
Arch.Dis.Childh. 38, 220 (1963)
- 55) LEUTHARD, F.:
Der Stoffwechsel der Fructose.
Schweiz.med.Wschr. 90, 455 u. 487 (1960)
- 56) LEW, V.L. a. GLYNN, J.M.:
Net synthesis of ATP by reversal of the
sodium pump.
Nature 225, 865 (1970)
- 57) LICHTMAN, M.A., MILLER, D.R., FREEMAN, R.B.:
Erythrocyte ATP depletion during hypophosphat-
emia in a uremic subject.
New Engl.J.med. 280, 240 (1969)
- 58) LICHTMAN, M.A. a. MILLER, D.R.:
Erythrocyte glycolysis, 2,3-DPG and ATP con-
centration in uremic subjects: relationship
to extracellular phosphate concentration.
J.Lab.clin.Med. 76, 267 (1970)

- 59) LICHTMAN, M.A., MILLER, D.R., COHEN, J. a.
WATERHOUSE, C.:
Reduced red cell glycolysis, 2,3-DPG and ATP
concentration, and increased hemoglobin-oxygen
affinity caused by hypophosphatemia.
Ann.int.Med. 74, 562 (1971)
- 60) LÖHR, G.W. u. WALLER, H.D.:
Zellstoffwechsel und Zellalterung.
Klin.Wschr. 37, 833 (1959)
- 61) LONDON, I.M.:
The metabolism of the erythrocyte.
Harvey Lect. 56, 151-189 (1961)
- 62) LOWY, B.A.:
ATP metabolism in the rabbit erythrocyte in vivo.
Nature 181, 324 (1958)
- 63) LOWY, B.A. a. WILLIAMS, M.K.:
The presence of a limited portion of the pathway
de novo of purine nucleotide biosynthesis in
the rabbit erythrocyte in vitro.
J.biol.Chem. 235, 2924 (1960)
- 64)
LOTZ, M.D., ZISMAN, E. a. BARTTER, F.C.:
Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in
man.
New Engl.J.med. 278, 109 (1968)
- 65) LUKE, R.G., DINWOODIE, A.J., LINTON, A.L.
a. KENNEDY, A.C.:
Fructose and glucose tolerance in uremia.
J.Lab.clin.Med. 64, 731 (1964)

- 66) LUNDGAARD, E.:
Die Glycolyse.
Ergebn.Enzymforsch. 2, 179 (1933)
- 67) MÄENPÄÄ, P.H., RAIVIO, K.O., KEKOMÄKI, M.P.:
Liver adenine nucleotides; fructose induced
depletion and its effect on protein synthesis.
Science 161, 1253 (1968)
- 68) MANDEL, P., CHAMBON, P., KARON, H., KULIE, I.
et SERTER, M.:
Nucléotides libres des globules rouges et des
réticulocytes.
Folia haemat. 78, 525 (1961)
- 69) MARKS, P.A.:
Aspects biochimiques du vieillissement du globule
rouge et de l'anémie hémolytique d'origine médi-
camenteuse.
Nouv.Rev.Fr.d'Hémat. 1, 900 (1961)
- 70) MAURER, H.J.:
Über die Wirkung ionisierender Strahlen.
Klin.Wschr. 32, 37 (1954)
- 71) METZ, R., MAKO, M., STEVENS, T. a. FRANKLIN, J.:
The metabolism of fructose in diabetes mellitus.
J.Lab.clin.Med. 69, 494 (1967)
- 72) MICHEL, D., LAMPRECHT, W., GÖLDEL, L. u.
ZIMMERMANN, W.:
Zur Wirkung von Fructose und Glucose auf den
Gehalt von Kohlenhydratmetaboliten und Adenosin-
phosphaten im Lebervenenblut bei Lebergesunden
und Lebercirrhotikern.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 342, 140 (1965)

- 73) MILLER, M., DRUCKER, W.R., OWENS, J.E.,
CRAIG, J.W. a. WOODWARD, H.:
Metabolism of intravenous fructose and
glucose in normal and diabetics subjects.
J.clin.Invest. 31, 115 (1952)
- 74) MOORE, B.W.:
A TPN⁺ specific glycerol dehydrogenase
from liver.
J.amer.chem.Soc. 81, 5837 (1959)
- 75) MURPHY, J.R.:
Demonstration of aerobic oxydative glucose
metabolism in erythrocyte.
J.Lab.clin.Med. 50, 936 (1957)
- 76) NAKAO, M., NAKAO, T. a. YAMAZOE, S.:
ATP and maintenance of shape of the human
red cell.
Nature 187, 945 (1960)
- 77) NAKAO, M., NAKAO, T., YAMAZOE, S. a.
YOSHIKAWA, H.:
ATP and shape of erythrocytes.
J.Biochem. 49, 487 (1961)
- 78) NAKAO, K., WADA, T., KAMIYANTI, T.,
NAKAO, M. a. NAJANO, U.:
A direct relationship between ATP-level
and in vivo viability of erythrocytes.
Nature 194, 877 (1962)
- 79) NIKIFORUK, G. a. COLOWICK, S.P.:
The purification and properties of 5-adenylic-
acid-deaminase from muscle.
J.biol.Chem. 219, 119 (1956)

- 80) NIKKILÄ, E.A., SOMERSALO, O., PITKÄNEN, E.,
PERHEENTUPA, J.:
Metabolism 2, 727 (1962)
- 81) NIVELON, J.L., MATHIEU, M., KISSIN, C.,
COLOMBEL, C., COTTE, J. et BETHENOLD, M.:
Intolérance au fructose.
Ann.Pédiatr. 45, 817 (1967)
- 82) PAPENBERG, K., BOCK, H.E. u. NIETH, H.:
Phosphathaltige Metabolite im Blut unter
Berücksichtigung urämischer Zustände.
Klin.Wschr. 40, 936 (1962)
- 83) PASSOW, H.:
Ion and water permeability of the red blood cell.
In: The red blood cell.
Ed.by Ch.Bishop a. D.N.Surgenor,
Acad.Press N.Y.-London 1964, S. 71
- 84) PERHEENTUPA, J. a. RAIVIO, K.:
Fructose induced hyperuricaemia.
Lancet II, 528 (1967)
- 85) PRANKERD, T.A.J. a. ALTMAN, K.J.:
A study of the metabolism of phosphorus
in mammalian red cells.
J.Biochem. 58, 622 (1954)
- 86) RAIVIO, K.O., KEKOMÄKI, M.P. a. MÄENPÄÄ, P.H.:
Depletion of liver adenine nucleotide induced
by D-fructose.
Biochem.Pharmac. 18, 2615 (1969)
- 87) RAPAPORT, S.M.:
Die Erythrozyten - In: Med.Biochemie
Berlin 1965, S. 595 ff.

- 88) RAPOPORT, S.M.:
The regulation of glycolysis in mammalian erythrocytes.
Essay biochem. 4, 69 (1968)
- 89) RENOLD, A.E. a. THORN, G.W.:
Clinical usefulness of fructose.
Amer.J.Med. 19, 163 (1955)
- 90) RHODEWALD, M. u. WEBER, M.:
Über den papierchromatographisch ermittelten Gehalt von Phosphorverbindungen in der säure-löslichen Fraktion des menschlichen Blutes - Untersuchungen an Blut von Kindern.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 311, 239 (1958)
- 91) SAHEBJAMI, H. a. SCALETTAR, R.:
Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism.
Lancet I, 20 (1971)
- 92) SAXON, L. a. PAPPER, S.:
Abdominal pain occurring during the rapid administration of fructose solutions.
New Engl.J.med. 256, 132 (1957)
- 93) SMITH, L.H., ETTINGER, R.H., SELIGSON, D.:
Metabolism of fructose and glucose.
J.clin.Invest. 32, 273 (1953)
- 94) SUNZEL, H.:
Metabolic response to intravenous glucose and fructose in the immediate postoperative period.
Acta chir.scand.115, 325 (1958)

- 95) SYLLM-RAPOPORT, I., JAKOBASCH, G., ROIGAS, H.
a. RAPOPORT, S.:
2,3-PGase-Mangel als mögliche Ursache erhöhten
ATP Gehaltes.
Folia hämat.Lpzg. 83, 363 v(1965)
- 96) SCHATZMANN, H.J.:
ATP dependent Ca extraction from human red
cells.
Experientia 22, 365 (1966)
- 97) SCHEIBE, O.:
Postoperative Veränderungen des Adenyl-
säuresystems.
Klin.Wschr. 40, 303 (1962)
- 98) SCHRIER, S.L.:
ATP synthesis in human erythrocyte membranes.
Biochim.biophys.Acta 135, 591 (1967)
- 99) SCHRIER, S.L.:
Transfer of inorganic phosphate across human
erythrocyte membranes.
J.Lab.clin.Med. 75, 422 (1970)
- 100) SCHRÖTER, W. u. v.HEYDEN, H.:
Kinetik des 2,3-DPG-Umsatzes in menschlichen
Erythrozyten.
Biochem.Z. 341, 387 (1964)
- 101) STEYN-PARVE, E.P.:
Determination of ATP in yeast and blood.
Biochim.biophys.Acta 10, 121 (1953)
- 102) THOREN, L.:
Parenteral nutrition with carbohydrates and
alcohol.
Acta chir.scand. 367 (Suppl.325), 75 (1964)

- 103) THORN, W., BUSCH, E.W., PHILIPPU A.
u. LIEMANN, F.:
ATP-, ADP-, Pyruvat- und Lactatgehalt
in Blut und Leber nach intravenöser Fruc-
tose- und Mannosebelastung.
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 272, 490 (1961)
- 104) TRAVIS, S.F., SUGERMAN, H.J., RUBERG, R.L.,
DUDRICK, S.J., DELIVORIA-PAPDOPOULOS, M.,
MILLER, L.D. a. OSKI, F.A.:
Alterations of red cell glycolytic inter-
mediates and oxygen transport as a conse-
quence of hypophosphatemia in patients
receiwing intravenous hyperalimentation.
New Engl.J.med. 285, 763 (1971)
- 105) TSUBOI, K.K. a. FUKUNAGA, K.:
Inorganic phosphate and enhanced glucose
degradation by the intact erythrocyte.
J.biol.Chem. 240, 2806 (1965)
- 106) VOGEL, G.:
Das Adenylsäuresystem des Erythrozyten des
menschlichen Blutes bei verschiedenen Krank-
heiten, unter besonderer Berücksichtigung
des Formenkreises der Hyperthyreose.
Klin.Wschr. 36, 975 u. 979 (1958)
- 107) WEED, R.I., LaCELLE, P.L. a. MERRILL, E.W.:
Metabolic dependance of red cell deformability.
J.clin.Invest. 48, 795 (1969)
- 108) WHITTAM, R.:
Potassium movements and ATP in human red cells.
J.Physiol. 140, 479 (1958)

- 109) WILBRANDT, W.:
The relation between rate and affinity in
carrier transports.
J.cell.comp.Physiol. 47, 137 (1956)
- 110) WINS, P. a. SCHOFFENIELS, E.:
ATP and Ca linked contraction of red cell
ghosts.
Arch.int.Physiol. 74, 812 (1966)
- 111) WOLFF, H.P. u. LEUTHARD, F.:
Über die Glycerindehydrase der Leber.
Helv.chim.Acta 36, 1436 (1953)
- 112) WOLFF, H.P., QUEISSER, W. u. BECK, K.:
Der initiale Phosphatabfall im Serum von
Gesunden und Leberkranken nach intravenöser
Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen.
Klin.Wschr. 47, 1084 (1969)
- 113) WOODS, H.F., EGGLESTON, L.V. a. KREBS, H.A.:
The cause of hepatic accumulation of fructose-
I- on fructose loading.
Biochem.J. 119, 501 (1970)
- 114) ZÜRCHER, C., LOOS, J.A. a. PRINS, H.K.:
Hereditary high ATP content of human erythrocytes.
Folia hämat. 83, 366 (1965) Lpzg.

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1948 wurde ich in Hau bei Kleve/
Niederrhein als zweites Kind des Dr.jur.Fried-
rich STEDEN und seiner Frau Johanna STEDEN geb.
GÖRLICH geboren.

Von Ostern 1955-1959 besuchte ich die katholi-
sche Volksschule in Kleve.

Ostern 1959 trat ich in das neusprachliche Mädchen-
gymnasium in Kleve ein, das ich im Juli 1967 nach
bestandener Reifeprüfung verließ.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester
1967/68 in München, wo ich im März 1969 die Natur-
wissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1970
die Ärztliche Vorprüfung bestand. Nach 6 Semestern
klinischen Studiums legte ich am 19.12.1973 das
medizinische Staatsexamen ab.

